

ZUM MECHANISMUS DER SEKRETION
VON THALLIUM-IONEN
IN DEN GASTROINTESTINAL-TRAKT;
UNTERSUCHUNGEN AN RATTEN

CORD HINRICH HENNING

BOCHUM

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Meinen Schwiegereltern

Aus dem Institut
für Pharmakologie und Toxikologie
der Ruhr-Universität Bochum

Zum Mechanismus der Sekretion von Thallium-Ionen
in den Gastrointestinal-Trakt; Untersuchungen an
Ratten.

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften der Abteilung für Biologie
an der Ruhr-Universität Bochum

von Cord Hinrich Henning

Bochum 1979

Dekan: Prof. Dr. K. Esser

1. Referent: Prof. Dr. W. Forth

2. Referent: Prof. Dr. H. Ch. Lüttgau



Die vorliegenden Untersuchungen wurden im Institut für Pharmakologie und Toxikologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W. Forth nach Abstimmung mit Herrn Prof. Dr. H. Ch. Lüttgau, Institut für Zellphysiologie der Abteilung Biologie der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. W. Forth danke ich für die Überlassung des Themas, für Ratschläge und Hilfe bei der Durchführung der Experimente und für die zahlreichen nützlichen Diskussionen bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Ch. Lüttgau bin ich für die wohlwollende Unterstützung der vorliegenden Arbeit zu Dank verpflichtet.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. G. Nell, Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität des Saarlandes, Homburg, für seine wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Versuche zur Messung der Ionenflüsse an der Ussing-Kammer.

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	1
2.	Einleitung	7
3.	Ergebnisse	9
3.1.	Untersuchungen in vitro	9
3.1.1.	Transfer durch die Darmwand und Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe	9
3.1.1.1.	Transfer	9
3.1.1.2.	Gehalt im Gewebe	10
3.1.1.3.	Resultate des Transfers und des Gehaltes im Darmgewebe	12
3.1.1.4.	Glucosetransport an evertier- ten Jejunum- und Ileum- segmenten	12
3.1.1.5.	Na^+ - und K^+ -Transport an nicht evertierten Colonsegmenten	13
3.1.2.	Zeitlicher Verlauf des Transfers durch die Darmwand und der Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe	14
3.1.2.1.	Transfer	14
3.1.2.2.	Gehalt im Gewebe	17

3.1.3.	Transfer durch die Darmwand und Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe in Abhängigkeit von der Konzentration	17
3.1.3.1.	Transfer und Gehalt im Darmgewebe am Jejunum	18
3.1.3.2.	Transfer und Gehalt im Darm- gewebe am Colon	21
3.1.4.	Transfer durch die Darmwand und Gehalt von ^{204}Tl im Darm- gewebe in Abhängigkeit von der Temperatur	21
3.1.4.1.	Transfer und Gehalt im Gewebe am Jejunum	22
3.1.4.2.	Transfer und Gehalt im Gewebe am Colon	24
3.1.5.	Transfer durch die Darmwand und Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe bei steigenden K^+ -Konzentrationen auf der Serosa- bzw. Mucosaseite	26
3.1.6.	Unidirektionale Ionenflüsse von ^{204}Tl an isolierter Colon-Mucosa in Abhängigkeit von der Spannung	29
3.2.	Untersuchungen in vivo	31
3.2.1.	^{204}Tl -Konzentration im Plasma narkotisierter Ratten bei abge- bundenen und nicht abgebundenen Nierenstielen	31

3.2.2.	Sekretion von ^{204}Tl im Magen, Jejunum und Colon descendens mit und ohne Dauerinfusion	35
3.2.3.	Netto-Bewegung von Flüssigkeit im Magen-Darm-Trakt	35
3.2.4.	Sekretion von ^{204}Tl im Gastro- intestinal-Trakt narkotisierter Ratten in Abhängigkeit von der Zeit	38
3.2.4.1.	Sekretion von ^{204}Tl im Magen, Jejunum und Colon descendens	39
3.2.4.2.	Sekretion von ^{204}Tl im Ileum und Colon ascendens	39
3.2.5.	Sekretion von ^{204}Tl im Gastro- intestinal-Trakt narkotisier- ter Ratten in Abhängigkeit von der Dosis	43
3.2.6.	Konzentration von ^{204}Tl im Plasma und in Darmabschnitten narkotisierter Ratten in Ab- hängigkeit von der Zeit und Dosis	45
3.2.6.1.	Konzentration im Plasma und im Lumen des Jejunums	46
3.2.6.2.	Konzentration im Plasma und im Lumen des Ileums sowie des Colons ascendens	48
3.2.7.	Sekretion von ^{204}Tl im Jejunum narkotisierter Ratten in Gegen- wart von Berliner Blau	50

4.	Diskussion	52
4.1.	Welche Schlußfolgerungen lassen sich im Hinblick auf den Mechanismus des Transfers von Thallium durch die Darmwand ziehen?	52
4.1.1.	Methodisch kritische Vorbemerkungen	53
4.1.2.	Der Transfermechanismus für Tl^{+} -Ionen	55
4.2.	Wo ist der Ort der Thallium-Sekretion im Magen-Darm-Trakt?	63
4.2.1.	Methodisch kritische Vorbemerkungen	64
4.2.2.	Die Orte der Thallium-Sekretion im Magen-Darm-Trakt	66
4.3.	Die Thallium-Vergiftung und die Detoxifikation über den Darm	69
4.3.1.	Das Vergiftungsbild	69
4.3.2.	Die Behandlung der Vergiftung	70
4.3.3.	Schlußfolgerungen	72
5.	Beschreibung der Methoden	76
5.1.	Material	76
5.1.1.	Versuchstiere	76

5.1.2.	Substanzen	76
5.1.2.1.	Thalliumsulfat	76
5.1.2.2.	Polyaethylenglykol-4000	76
5.1.2.3.	Eisen(III)hexacyanoferrat(II)	77
5.2.	Untersuchungsmethoden in vitro	77
5.2.1.	Inkubation isolierter, nicht durchbluteter Jejunum- und Ileumsegmente	77
5.2.2.	Inkubation isolierter, nicht durchbluteter Colonsegmente	79
5.2.3.	Messung der Ionenflüsse unter Kurzschlußstrombedingungen an isolierter Colon-Mucosa	82
5.3.	Untersuchungsmethoden in vivo	85
5.3.1.	Bestimmung der Halbwertszeit von ^{204}Tl im Plasma	85
5.3.2.	Untersuchung der gastrointestinalen Sekretion von ^{204}Tl	86
5.3.2.1.	Untersuchung des zeitlichen Verlaufs einer homogenen Durchmischung der Durchströmungsflüssigkeit	89
5.3.3.	Untersuchung der Flüssigkeits-Nettobewegung in den Abschnitten des Gastrointestinal-Traktes	90

5.3.4.	Untersuchung der Sekretion von ^{204}Tl an Jejunumsegmenten in Gegenwart von Berliner Blau	93
5.3.4.1.	Untersuchung über die Wiederauffindung von ^{204}Tl in Gegenwart von Berliner Blau	93
5.4.	Analytische Methoden	93
5.4.1.	Messung der Radioaktivität	93
5.4.2.	Quantitative Glucosebestimmung	94
5.4.3.	Elektrolythbestimmung	94
5.4.4.	Statistische Methoden	95
6.	Tabellenanhang	
7.	Literaturverzeichnis	

1. Zusammenfassung

- 1.) Die Netto-Bewegung von ^{204}Tl durch die Darmwand und der Gehalt im Darmgewebe wurde an evertierten ($\text{M} \rightarrow \text{S}$) und nicht evertierten ($\text{S} \rightarrow \text{M}$) Jejunum-, Ileum- und Colonsegmenten in vitro geprüft. Hierbei zeigte sich, daß ^{204}Tl bevorzugt von der Serosa- zur Mucosaseite bewegt wird.
- 2.) Die zeitliche Abhängigkeit des Transfers und des Gehaltes von ^{204}Tl im Darmgewebe wurde an nicht evertierten ($\text{S} \rightarrow \text{M}$) Jejunum- und Colonsegmenten in vitro untersucht. Nach einem initialen Abfall der ^{204}Tl -Konzentration auf der Mucosaseite beider Darmabschnitte wird am Jejunum am Versuchsende die Ausgangskonzentration wieder erreicht und am Colon um das 2,5-Fache überschritten. An beiden Darmabschnitten kommt es auch zu einer starken Anreicherung von Thallium im Gewebe.
- 3.) Die Konzentrationsabhängigkeit des Durchtritts von ^{204}Tl durch die Darmwand und des Gehaltes im Gewebe wurde an evertierten ($\text{M} \rightarrow \text{S}$) und nicht evertierten ($\text{S} \rightarrow \text{M}$) Jejunumsegmenten in vitro in einem Bereich von 10^{-9} bis 10^{-4} M und an nicht evertierten ($\text{S} \rightarrow \text{M}$) Colonsegmenten in vitro in einem Bereich von 2×10^{-7} M bis 5×10^{-5} M untersucht. Am Jejunum ergibt sich für den Transfer und für den Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe in beiden Richtungen keine Konzentrationsabhängigkeit; die Bewegung von Tl^+ -Ionen von der Serosa- zur Mucosaseite ist dabei deutlich höher als in der umgekehrten Richtung.

Dagegen nimmt am Colon der Transfer und der Gehalt im Gewebe von der Serosa- zur Mucosaseite ab. Bei der höchsten geprüften TI^+ -Konzentration ($5 \times 10^{-5} \text{ M}$) wird kein Konzentrationsgradient für TI^+ -Ionen zwischen der Mucosa und Serosaseite mehr errichtet.

- 4.) Zur Prüfung der Temperaturabhängigkeit wurde der Durchtritt und der Gehalt von ^{204}TI im Darmgewebe an evertierten ($\text{M} \rightarrow \text{S}$) und nicht evertierten ($\text{S} \rightarrow \text{M}$) Jejunumsegmenten in vitro bei einer Temperatur von 15°C und an nicht evertierten ($\text{S} \rightarrow \text{M}$) Colonsegmenten in vitro bei Temperaturen von 20°C und 25°C untersucht.

Während die Temperaturerniedrigung am Jejunum von der Mucosa- zur Serosaseite nur einen geringfügigen Einfluß auf den Durchtritt durch die Darmwand und den Gehalt von ^{204}TI im Gewebe hat, ist von der Serosa- zur Mucosaseite bei 15°C sowohl der Transfer als auch der Gehalt von ^{204}TI im Gewebe deutlich niedriger als bei 37°C .

Am Colon nimmt der Durchtritt von ^{204}TI von der Serosa- zur Mucosaseite mit fallenden Temperaturen gegenüber der Kontrolle (37°C) ab; hingegen bleibt der Gehalt von ^{204}TI im Gewebe nahezu gleich.

- 5.) Der Einfluß der K^+ -Konzentration auf den Transfer und den Gehalt von ^{204}TI im Darmgewebe wurde an nicht evertierten ($\text{S} \rightarrow \text{M}$) Colonsegmenten in vitro geprüft. Dabei wurde die K^+ -Konzentration entweder auf der Serosa- oder auf der Mucosaseite der Darmpräparate erhöht.

Mit steigenden K^+ -Konzentrationen auf der Serosaseite der Colonsegmente nimmt der Transfer von ^{204}Tl und der Gehalt im Gewebe ab. Von einer 8-fach höheren K^+ -Konzentration an wird gegenüber der normalen Inkubationslösung kein Konzentrationsgradient für Thallium zwischen der Mucosa- und Serosaseite mehr errichtet.

Mit steigenden K^+ -Konzentrationen auf der Mucosaseite der Präparate nimmt der Durchtritt von ^{204}Tl von der Serosa- zur Mucosaseite zu und der Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe leicht ab.

- 6.) Zur Prüfung der Abhängigkeit unidirektionaler Tl^+ -Flüsse von der elektrischen Spannung wurde der Durchtritt von ^{204}Tl an isolierter Colon-Mucosa in vitro bei verschiedenen Spannungen untersucht.

Bei einer Veränderung der Potentialdifferenz von 0 mV bis -50 mV (Mucosa negativ gegenüber Serosa) nimmt der Durchtritt von ^{204}Tl zur Serosaseite hin ab. Dagegen nimmt der Durchtritt von ^{204}Tl von der Serosa- zur Mucosaseite bei einer Veränderung der Potentialdifferenz von +50 mV bis 0 mV (Mucosa positiv) und von 0 mV bis -50 mV (Mucosa negativ) zu. Bei einer Spannung von 0 mV sind die Tl^+ -Flüsse in beiden Richtungen gleich groß.

- 7.) Die Untersuchungen der Kinetik von ^{204}Tl im Plasma narkotisierter Ratten in vivo ergaben, daß die Abnahme der ^{204}Tl -Konzentration im Plasma bei abgebundenen und nicht abgebundenen Nierenstielen gleich groß ist. Es kann zwischen einer schnellen Anfangsphase mit einer Halbwertszeit von rund

4 Minuten und einer nachfolgenden langsamen Phase des Absinkens der ^{204}Tl -Konzentration mit einer Halbwertszeit von 70 bis 75 Minuten unterschieden werden.

- 8.) Die Untersuchungen der Sekretion von ^{204}Tl in den durchbluteten Abschnitten des Gastrointestinal-Traktes *in vivo* wurden nach der Methode der Pendeldurchströmung durchgeführt.

Nach der intravenösen Applikation von $^{204}\text{Tl}-(\text{Ti}_2\text{SO}_4)$ wurde bei der Aufrechterhaltung der ^{204}Tl -Konzentration im Plasma durch eine Dauerinfusion von $^{204}\text{Tl}-(\text{Ti}_2\text{SO}_4)$ die Sekretion von ^{204}Tl im Magen, Jejunum und Colon descendens untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß die Sekretion mit und ohne Dauerinfusion gleich groß ist.

Die Messung der Flüssigkeitsbewegung im Magen, Jejunum und Colon descendens wurde mit ^{14}C -Polyaethylenglykol durchgeführt. Im Magen ergab sich eine Zunahme der Flüssigkeit von 0,27 ml pro Stunde und in den Darmabschnitten eine Abnahme von 0,25 ml pro Stunde (Jejunum) bzw. 0,31 ml pro Stunde (Colon).

- 9.) Bei der Prüfung der Sekretion von ^{204}Tl in den durchbluteten Abschnitten des Magen-Darm-Traktes *in vivo* in Abhängigkeit von der Zeit zeigte es sich, daß die Sekretion in den Magen am geringsten ist. Bei der höchsten geprüften Dosis wird hier nach 1 Stunde 0,044 % der injizierten Dosis gefunden. Nach der Applikation der höchsten Dosis werden im Colon descendens nach der gleichen Zeit 0,3 %, im Ileum 0,35 % und im Colon ascendens 0,4 % der Anfangsdosis gemessen.

Die Sekretion in das Jejunum ist nach gleicher Dosis und Zeit mit 0,55 % am größten.

10.) Die Dosiserhöhung von $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ von $1,85 \times 10^{-8}$ bis $1,85 \times 10^{-6}$ Mol Tl pro kg Körpergewicht hat auf die Sekretion von ^{204}Tl im Magen in vivo keinen großen Einfluß.

Dagegen steigt innerhalb des gleichen Dosenbereiches die Sekretion von ^{204}Tl im Jejunum in vivo von 0,26 % bis 0,55 % und im Colon descendens von 0,09 % bis 0,3 % an.

Die Sekretion von ^{204}Tl im Ileum und im Colon ascendens in vivo wurde bei applizierten Dosen von $0,37 \times 10^{-6}$ und $1,85 \times 10^{-6}$ Mol Tl pro Kg Körpergewicht untersucht.

In das Ileum werden unabhängig von der Dosis 0,35 %, in das Colon ascendens 0,47 % und 0,5 % der anfangs injizierten Dosis sezerniert.

11.) Nach der intravenösen Injektion von $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ in Dosen von $0,37 \times 10^{-6}$ und $1,85 \times 10^{-6}$ Mol Tl pro kg Körpergewicht wird innerhalb einer Stunde im Jejunum, Ileum und Colon ascendens in vivo ein Konzentrationsgradient für ^{204}Tl zwischen der Durchströmungsflüssigkeit in den Darmsegmenten und dem Plasma errichtet.

Im Jejunum beträgt die ^{204}Tl -Konzentration der Durchströmungsflüssigkeit am Versuchsende nach der Applikation der höchsten Dosis ($1,85 \times 10^{-6}$ Mol) das 2,6-Fache der ^{204}Tl -Konzentration im Plasma. Im Ileum stellt sich nach der Applikation der höchsten Dosis ($1,85 \times 10^{-6}$ Mol) am Versuchsende eine 2,5-fach höhere ^{204}Tl -Konzentration in der Durchströmungsflüssigkeit gegenüber dem Plasma ein. Im Colon ascendens beträgt die ^{204}Tl -Konzentration in der

Durchströmungsflüssigkeit nach der Verabreichung der gleichen Dosis ($1,85 \times 10^{-6}$ Mol) das 3,5-Fache der ^{204}Tl -Konzentration im Plasma.

- 12.) Die Sekretion von ^{204}Tl im Jejunum in vivo wird in Gegenwart von Berliner Blau gesteigert. Während im Kontrollversuch 0,37 % der anfangs applizierten Dosis von $0,37 \times 10^{-6}$ Mol Tl pro kg Körpergewicht sezerniert wird, beträgt nun bei gleicher Dosis die sezernierte Menge an ^{204}Tl 0,56 %.

2. Einleitung

Seit der Verwendung von Thallium als Rodentizid in Form von thalliumsulfathaltigen Körnern und Pasten (Zelio^R) haben Vergiftungen mit Thallium in suizidaler Absicht aber auch zu Mordzwecken von ca. 1940 an erheblich zugenommen (28). Bei der Therapie der Vergiftungen beschränkte man sich zunächst darauf, die noch nicht resorbierten Anteile von Thallium in schwerlösliche Verbindungen (z.B. Jodide) zu überführen und die bereits resorbierten Anteile durch eine gesteigerte Diurese über die Nieren wieder auszuschleusen. Es liegt auf der Hand, daß diese Mittel nur dann von Nutzen waren, wenn die Vergifteten unmittelbar nach der Einnahme des Giftes in ärztliche Betreuung übergeführt werden konnten. Erst als Lund zeigen konnte, daß ein großer Teil des resorbierten Thalliums in den Magen-Darm-Trakt ausgeschieden wird (25), erkannte man die Bedeutung der Ausschleusung von Thallium über den Gastrointestinal-Trakt. Nachdem Gatsch im Zusammenhang mit der Dekorporation radioaktiver Spaltprodukte über die Wirksamkeit des Berliner Blaus zur Ausschleusung von ¹³⁷Caesium berichtet hatte, wurde der Vorschlag gemacht, kolloidales Berliner Blau zur Entgiftung von Thallium einzusetzen.

In zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen wurde die Vermutung bestätigt, daß durch die Verwendung des nahezu unlöslichen Berliner Blaus Thallium aufgrund einer Hemmung der Rückresorption aus dem Gastrointestinal-Trakt ausgeschieden

wird (5, 18, 19, 27). Auch bei akuten Thalliumvergiftungen konnte gezeigt werden, daß Berliner Blau als Antidot große klinische Bedeutung hat und zur Zeit allen anderen Substanzen überlegen ist (20, 42).

Die Wirkung des Berliner Blaus beruht darauf, daß komplex-gebundene Alkali-Ionen, insbesondere K^+ -Ionen gegen Tl^+ -Ionen ausgetauscht werden (6). Hierbei nimmt man an, daß die besondere Affinität des Tl^+ -Ions zum Berliner Blau auf den günstigen Ionenradius von $1,4 \text{ \AA}$ zurückzuführen ist, der dem Ionenradius des K^+ mit $1,33 \text{ \AA}$ bemerkenswert ähnlich ist (32).

Das Ziel der hier durchgeführten Untersuchungen war es, die folgenden Fragen einer Klärung näher zu bringen:

- 1.) Welcher Mechanismus liegt dem Transfer von Tl^+ -Ionen in den Magen-Darm-Trakt zugrunde?
- 2.) In welchen Abschnitten des Magen-Darm-Traktes findet die Sekretion von Tl^+ -Ionen statt?

Die Untersuchungen zu der unter 1.) formulierten Fragestellung wurden an isolierten, nicht durchbluteten Darmsegmenten von Ratten vorgenommen. Die Darmsegmente wurden in Analogie zu den von Wilson and Wiseman (47) bzw. Parsons and Paterson (50) angegebenen Verfahren hergestellt. Die Experimente, die sich auf den zweiten Teil der Fragestellung beziehen, wurden vornehmlich an abgebundenen und durchbluteten Segmenten des Magen-Darm-Traktes in situ bei narkotisierten Ratten mit einer neu entwickelten Methode der Pendeldurchströmung durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Untersuchungen in vitro

3.1.1. Transfer durch die Darmwand und Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe.

Um die Richtung des Durchtritts von ^{204}Tl durch die Darmwand kennenzulernen, wurde die Bewegung von ^{204}Tl an evertierten und nicht evertierten Jejunum-, Ileum- und Colonsegmenten nach der Methode von Wilson and Wiseman (47) bzw. Parsons and Paterson (30) mit einer Tl^+ -Konzentration von 10^{-6} und 10^{-7} M (Jejunum), 10^{-6} M (Ileum) und 2×10^{-6} M (Colon) geprüft. Dabei wurde $^{204}\text{Tl}-(\text{Ti}_2\text{SO}_4)$ zu Versuchsbeginn nur der Außenlösung der Darmpräparate zugesetzt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den Tabellen I und II zusammengefaßt und in der Abbildung 1* dargestellt.

3.1.1.1. Transfer

Zur Orientierung über die Methode sei soviel vorausgeschickt, daß am evertierten Darmsegment, bei dem das Mucosaeepithel - umphysiologisch - der Außenlösung zugekehrt ist, der Transfer eines auf der Mucosaseite angebotenen Stoffes im Sinne der Resorptionsrichtung zur Serosaseite hin geprüft wird ($\text{M} \rightarrow \text{S}$). Umgekehrt wird bei nicht evertierten Darmsegmenten, bei denen - physiologisch - die Serosaseite der Außenlösung

* Da beabsichtigt ist, Auszüge der Dissertation in englischsprachigen Fachzeitschriften zu publizieren, sind die Abbildungen in englischer Sprache beschriftet.

zugekehrt ist, der Transfer im Sinne der Sekretionsrichtung von der Serosa- zur Mucosaseite hin gemessen ($S \rightarrow M$). Bietet man ^{204}Tl auf der Mucosaseite der Darmpräparate an, dann wird auf der Serosaseite aller drei Darmabschnitte nur ein Bruchteil der Konzentration gemessen, die auf der Mucosaseite angeboten wurde: am Jejunum ca $1/3$, am Ileum und Colon ca $1/5$. Dies bedeutet, daß während der Versuchszeit in Richtung von der Mucosa- zur Serosaseite kein Konzentrationsausgleich stattfindet. Bei einem Angebot von ^{204}Tl auf der Serosaseite tritt dagegen so viel Thallium auf die Mucosaseite über, daß beim Jejunum gerade ein Konzentrationsausgleich erreicht wird. Beim Ileum stellt sich zwar kein Konzentrationsausgleich ein, jedoch ist der Transfer in dieser Richtung gegenüber der entgegengesetzten Richtung um das 3,5-Fache erhöht. Von allen drei in vitro untersuchten Darmabschnitten steht das Colon hinsichtlich des Ausmaßes des Thallium-Transfers von $S \rightarrow M$ im Vordergrund. Am Versuchsende ist die Konzentration mehr als doppelt so hoch wie diejenige, die auf der Serosaseite angeboten wurde.

3.4.1.2. Gehalt im Gewebe

Gleichzeitig mit dem Transfer wurde auch der Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe der drei genannten Darmabschnitte untersucht. In jedem Fall kommt es unabhängig von der Seite des Angebots zu einer beträchtlichen Anreicherung von Thallium im Darmgewebe, wenn man den Vergleich auf der Basis ^{204}Tl Aktivität pro ml Inkubationsflüssigkeit und ^{204}Tl -Aktivität pro g Darmfeuchtgewicht durchführt. Die Anreicherung beträgt im

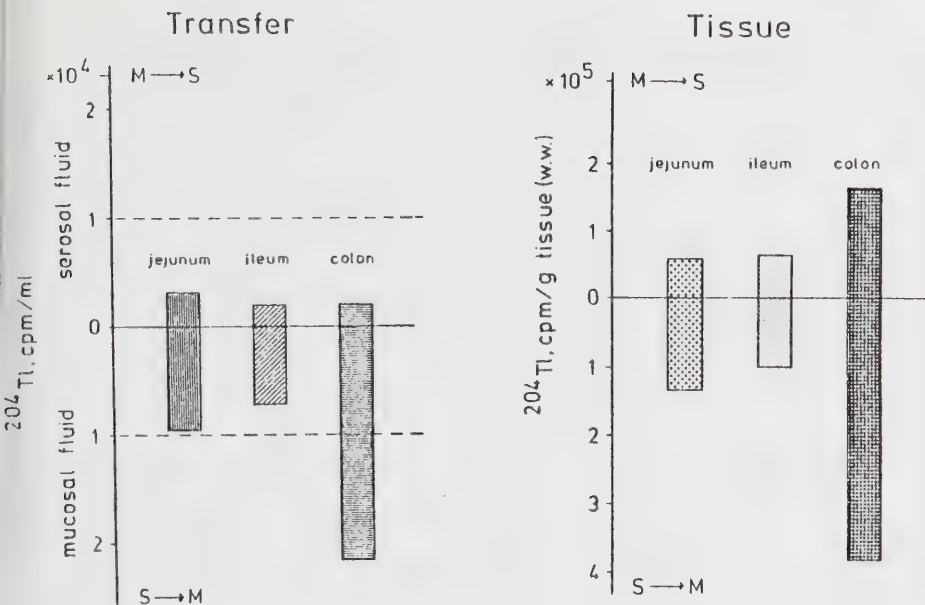


Abb. 1

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an evertierten und nicht evertierten Jejunum-, Ileum- und Colonsegmenten in vitro.

Methode: nach Wilson and Wiseman (47) (Jejunum und Ileum), nach Parsons and Paterson (30) (Colon); Inkubationsmedien: Tyrode-Lösung (Jejunum und Ileum), Parsons-Lösung (Colon); Inkubationsdauer: 2 Std.; Temperatur: 37°C ; Tl^{+} -Konzentrationen: 10^{-6} M (Jejunum und Ileum), $2 \cdot 10^{-6}\text{ M}$ (Colon).

$^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn nur der Außenlösung zugegeben ($10\,000\text{ lpm/ml}$ = gestrichelte Linie).

Die Säulen entsprechen Mittelwerten aus 5 - 6 Einzelversuchen, (s. Tab. I und Tab. II im Anhang).

Auf den Ordinaten ist die ^{204}Tl -Aktivität in lpm/ml Flüssigkeit bzw. lpm/g Gewebe aufgezeichnet. Die Ordinaten haben unterschiedliche Maßstäbe.

Jejunumgewebe bei einem Angebot von ^{204}Tl auf der Mucosaseite das 6-Fache. Bei einem Angebot auf der Serosaseite ist sie höher als bei dem Angebot auf der Mucosaseite; sie beträgt rund das 14-Fache. Bei einer Tl^+ -Konzentration von 10^{-7} M ist der Umfang der Anreicherung nicht ganz so groß wie bei der Konzentration 10^{-6} M; hier beträgt die Anreicherung von der Mucosaseite aus das 4-Fache und von der Serosaseite aus das 11-Fache (s. Tab. I im Anhang). Am Ileum kommt es bei einem Angebot von ^{204}Tl auf der Mucosaseite zu einer 6-fachen und bei einem Angebot auf der Serosaseite zu einer 10-fachen Anreicherung. Beim Colon ist die Anreicherung noch größer. Sie beträgt von der Mucosaseite aus das 16-Fache und von der Serosaseite aus fast das 10-Fache.

3.1.1.3. Resultate des Transfers und des Gehaltes im Darmgewebe.

Die Resultate dieser Versuchsreihe besagen, daß Tl^+ -Ionen am Jejunum, Ileum und Colon offensichtlich bevorzugt von der Serosa- zur Mucosaseite also im Sinne einer Sekretion bewegt werden. Dabei scheint der Dickdarm in dieser Versuchsanordnung über eine besonders hohe sekretorische Aktivität zu verfügen.

3.1.1.4. Glucosetransport an evertierten Jejunum- und Ileumsegmenten.

Die Netto-Wasserverschiebung zwischen der Mucosa- und Serosaseite bei den evertierten Darmpräparaten ist kein verlässliches Maß für die Transportleistung, weil sie vom

hydrostatischen Druck im Inneren der Darmsäckchen beeinflusst wird. Daher wurde zur Dokumentation der Leistungsfähigkeit der Darmpräparate der Bergauftransport von Glucose herangezogen. Wie aus der Tabelle I ersichtlich ist zu Versuchsende die Glucosekonzentration in der Serosaflüssigkeit der evertierten Jejunumsegmente rund 3 x höher als in der Inkubationsflüssigkeit. Der hier erzielte Konzentrationsgradient steht mit den in der Literatur vorhandenen Daten in guter Übereinstimmung (12, 21). Dagegen wird am Ileum nur ein kleiner Konzentrationsgradient errichtet. Die Glucosekonzentration in der Serosaflüssigkeit ist hier nur etwa 1,3 x höher als diejenige, die zu Versuchsbeginn auf beiden Seiten der Präparate eingesetzt worden ist.

3.1.1.5. Na⁺- und K⁺-Transport an nicht evertierten Colonsegmenten.

Als Zeichen der Lebensfähigkeit isolierter Colonsegmente kann die Änderung der Na⁺- und K⁺-Konzentration in der Mucosaflüssigkeit nicht evertierter Präparate zugrunde gelegt werden. Die zu Versuchsbeginn auf beiden Seiten der Darmsäckchen eingesetzte Na⁺-Konzentration von 148 mÄq (s. Tab. II) beträgt nach 2 Stunden in der Mucosaflüssigkeit nur noch 119 mÄq. Dagegen steigt die K⁺-Konzentration auf der Mucosa-seite während der gleichen Zeit von 4,7 mÄq auf das fast 3,6-Fache an.

3.1.2. Zeitlicher Verlauf des Transfers durch die Darmwand und der Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe.

Zur näheren Charakterisierung des Transfervorganges von Tl^+ -Ionen von der Serosa- zur Mucosaseite wurde die zeitliche Abhängigkeit des Durchtritts an nicht evertierten Jejunum- und Colonsegmenten nach Wilson and Wiseman (47) bzw. Parsons and Paterson (30) untersucht. Zu diesem Zweck wurde $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ mit einer Tl^+ -Konzentration von 10^{-6} M und 10^{-7} M für das Jejunum und 2×10^{-6} M für das Colon auf beiden Seiten der Darmsäckchen angeboten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den Tabellen III und IV zusammengefaßt und in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt.

3.1.2.1. Transfer

Unter der Voraussetzung, daß Tl^+ -Ionen bevorzugt von der Serosa- zur Mucosaseite bewegt werden, war zu erwarten, daß in dieser Versuchsanordnung bei einem Angebot gleicher Konzentrationen von ^{204}Tl auf beiden Seiten der Darmsäckchen die ^{204}Tl -Konzentration während der zweistündigen Versuchszeit in der Mucosaflüssigkeit ansteigt. Das ist besonders am Colon deutlich zu sehen. Hier sinkt jedoch zunächst die ^{204}Tl -Konzentration auf der Mucosaseite leicht ab und steigt dann zwischen 40 und 60 Minuten über den Ausgangswert an, um am Versuchsende das 2,5-Fache der anfangs eingesetzten Konzentration zu erreichen. Die initiale Abnahme der

Jejunum

Colon

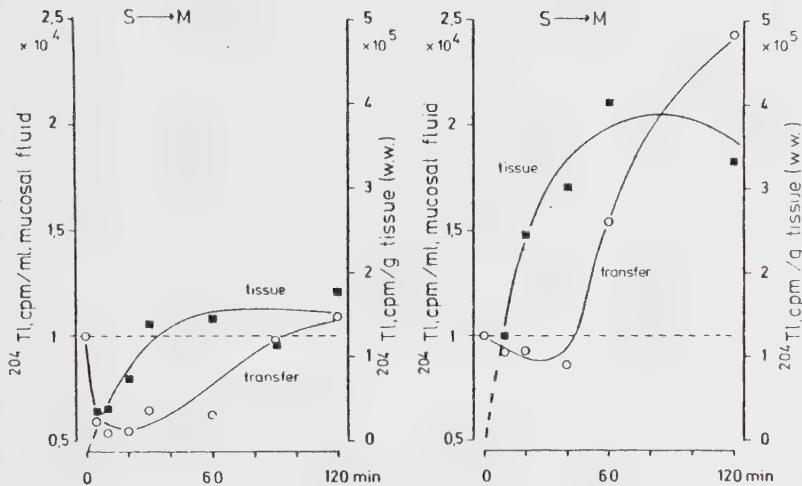


Abb. 2

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an nicht evertierten Jejunum- und Colonsegmenten in vitro; Zeitabhängigkeit.

Methode: Nach Wilson and Wiseman (47) (Jejunum) und Parsons and Paterson (30) (Colon); Inkubationsmedium: Tyrode-Lösung (Jejunum), Parsons-Lösung (Colon); Temperatur: 37°C .

^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn der Außen- und der Innenlösung zugegeben ($10\,000\text{ Ipm/ml}$ = gestrichelte Linie); Tl^+ -Konzentrationen: 10^{-6} M (Jejunum) und $2 \cdot 10^{-6}\text{ M}$ (Colon).

Die Meßpunkte entsprechen Mittelwerten aus 4 - 10 Einzelversuchen (s. Tab. III und IV im Anhang).

Ordinaten: ^{204}Tl -Aktivität in Ipm/ml Mucosaflüssigkeit bzw.
Ipm/g Gewebe

Abszissen: Zeit in min

Die Ordinatenmaßstäbe sind unterschiedlich.

Jejunum

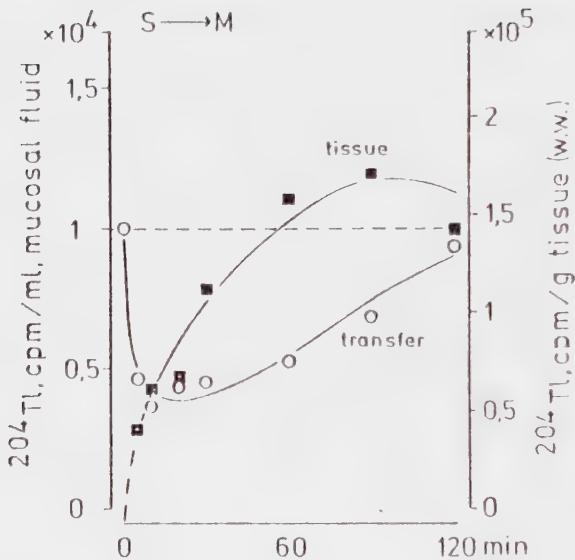


Abb. 3

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an nicht evertierten Jejunumsegmenten in vitro; Zeitabhängigkeit.

Methode: nach Wilson and Wiseman (47); Inkubationsmedium:

Tyrode-Lösung; Temperatur: 37°C .

$^{204}\text{Tl}-(\text{Ti}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn der Außen- und Innenlösung zugegeben (10 000 Ipm/ml = gestrichelte Linie); Tl^+ -Konz.: 10^{-7}M .

Die Meßpunkte entsprechen Mittelwerten aus 4 - 6 Einzelversuchen, (s. Tab.III im Anhang).

Ordinaten: ^{204}Tl -Aktivitäten in Ipm/ml Mucosaflüssigkeit bzw. Ipm/g Gewebe.

Abszisse: Zeit in min.

Die Ordinatenmaßstäbe sind unterschiedlich.

^{204}Tl -Konzentration auf der Mucosaseite ist am Jejunum sehr viel ausgeprägter und dauert auch länger an. Erst bei ca. 90 Minuten wird die ^{204}Tl -Ausgangskonzentration wieder erreicht und gegen Versuchsende leicht überstiegen. Einen prinzipiell ähnlichen Verlauf nimmt der Transfer am Jejunum in der Versuchsreihe, in der eine 10^{-7} molare Tl^+ -Konzentration eingesetzt worden ist. Auch hier wird während der Versuchszeit die ^{204}Tl -Ausgangskonzentration auf der Mucosaseite gerade eben erreicht.

3.1.2.2. Gehalt im Gewebe

Verfolgt man gleichzeitig den Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe, dann wird deutlich, daß die initiale Abnahme der ^{204}Tl -Aktivität in der Mucosaflüssigkeit zu Lasten der ^{204}Tl -Akkumulation im Darmgewebe geht. Bei beiden geprüften Darmabschnitten steigt der ^{204}Tl -Gehalt im Gewebe zunächst steil an und bleibt von etwa 60 Minuten an gleich.

3.1.3. Transfer durch die Darmwand und Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe in Abhängigkeit von der Konzentration.

Die Prüfung der Konzentrationsabhängigkeit des Durchtritts von ^{204}Tl durch die Darmwand und des Gehaltes im Gewebe wurde an evertierten und nicht evertierten Jejunumsegmenten und an nicht evertierten Colonsegmenten nach der Methode von Wilson and Wiseman (47) bzw. Parsons and Paterson (30)

vorgenommen. Hierzu wurde die Bewegung von ^{204}Tl am Jejunum in der Richtung von der Serosa- zur Mucosaseite in einem Konzentrationsbereich von 10^{-9} bis 10^{-4} M und in der umgekehrten Richtung in einem Konzentrationsbereich von 10^{-9} bis 10^{-6} M geprüft. Die Bewegung von ^{204}Tl am Colon wurde nur in Richtung von der Blut- zur Lumenseite innerhalb eines Konzentrationsbereiches von 2×10^{-7} bis 5×10^{-5} M untersucht. $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn jeweils der Außen- und der Innenlösung der Präparate zugesetzt. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in den Tabellen V und VI verzeichnet und in den Abbildungen 4 und 5 graphisch dargestellt.

3.1.3.1. Transfer und Gehalt im Darmgewebe am Jejunum

Angesichts der Streuungen der Einzelresultate ergibt sich für das Jejunum eine annähernd lineare Beziehung zwischen dem Tl^+ -Angebot und dem Durchtritt durch die Darmwand von der Serosa- zur Mucosaseite innerhalb des Konzentrationsbereiches von 10^{-9} bis 10^{-6} M. Das gleiche gilt auch für den Gehalt im Darmgewebe. Der Durchtritt und der Gehalt im Gewebe von ^{204}Tl sind in der umgekehrten Richtung von der Mucosa- zur Serosaseite deutlich niedriger; aber auch hier ergibt sich für den geprüften Konzentrationsbereich von 10^{-9} bis 10^{-6} M eine annähernd lineare Beziehung zwischen dem Angebot und dem Durchtritt bzw. dem Gehalt im Darmgewebe.

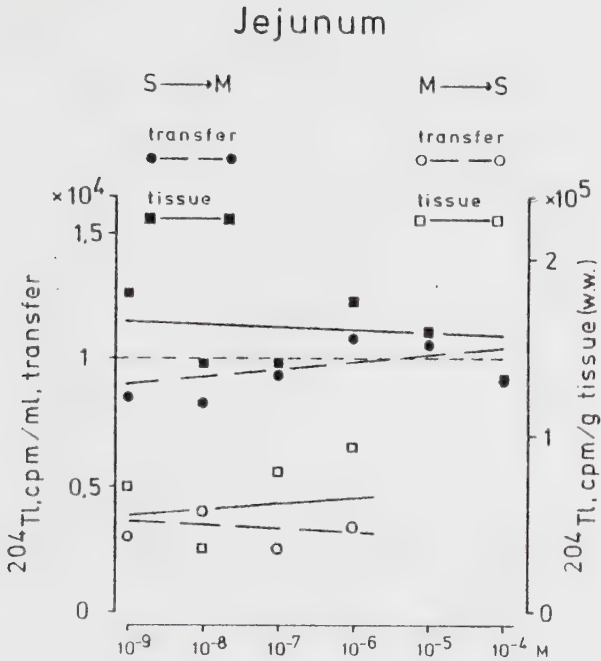


Abb. 4

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an evertierten und nicht evertierten Jejunumsegmenten in vitro; Konzentrationsabhängigkeit.

Methode: nach Wilson and Wiseman (47); Inkubationsmedium: Tyrode-Lösung; Inkubationsdauer: 2 Std.; Temperatur: 37°C . ^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn der Außen- und Innenlösung zugegeben (10 000 Ipm/ml = gestrichelte Linie). Die Meßpunkte entsprechen Mittelwerten aus 3 - 6 Einzelversuchen, (s. Tab. V im Anhang).

linke Ordinate: Transfer; $M \rightarrow S$, Ipm/ml Serosaflüssigkeit
 $S \rightarrow M$, Ipm/ml Mucosaflüssigkeit

rechte Ordinate: Gehalt im Gewebe; Ipm/g Darmfeuchtgewicht

Abszisse: Tl^+ -Konzentrationen

Die Ordinatenmaßstäbe sind unterschiedlich.

Colon

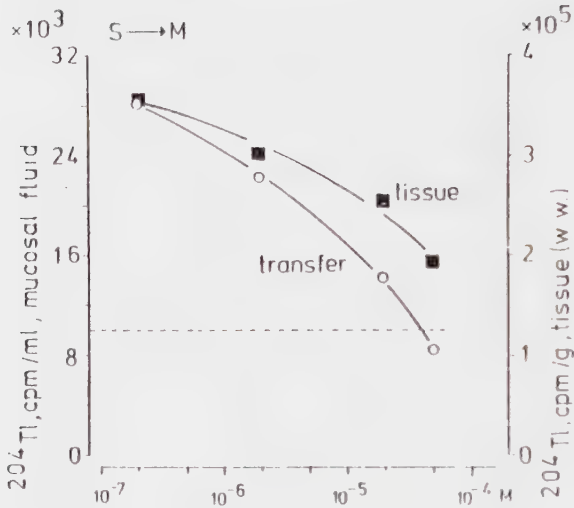


Abb. 5

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an nicht evertierten Colosegmenten in vitro; Konzentrationsabhängigkeit.

Methode: nach Parsons and Paterson (30); Inkubationsmedium: Parsons-Lösung; Temperatur: 37°C ; Inkubationsdauer: 2 Std. ^{204}Tl -(Ti_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn der Außen- und Innenlösung zugegeben (10 000 lpm/ml = gestrichelte Linie).

Die Meßpunkte entsprechen den Mittelwerten aus 5 - 20 Einzelversuchen (s. Tab.VI im Anhang).

Linke Ordinate: Transfer; lpm/ml Mucosaflüssigkeit

rechte Ordinate: Gehalt im Gewebe; lpm/g Darmfeuchtgewicht

Abszisse: Tl^+ -Konzentrationen

Die Ordinatenmaßstäbe sind unterschiedlich.

3.1.3.2. Transfer und Gehalt im Darmgewebe am Colon

Die Abhängigkeit des Durchtritts von ^{204}Tl durch die Darmwand und der Gehalt des Gewebes von der angebotenen Konzentration ist am Colon charakteristisch ausgeprägt. Mit steigender Tl^+ -Konzentration von 2×10^{-7} bis 5×10^{-5} M nimmt am Colon der Transfer von ^{204}Tl von der Serosa- zur Mucosa-seite ab. Gleichzeitig sinkt auch der Gehalt im Gewebe mit steigender Angebotskonzentration. Wird bei der Tl^+ -Konzentration von 2×10^{-7} M noch ein erheblicher Konzentrationsgradient zwischen der Mucosa- und Serosaseite aufgebaut mit einer 2,8-fachen Endkonzentration gegenüber der Anfangskonzentration, nimmt der Gradient bis zur Konzentration von 2×10^{-5} M deutlich ab. Hier beträgt die Endkonzentration von ^{204}Tl nur noch etwa das 1,4-Fache der Ausgangskonzentration. Schließlich wird bei einem Angebot von 5×10^{-5} Mol Tl pro l auf beiden Seiten des Präparates kein Konzentrationsgradient für Tl^+ -Ionen mehr errichtet. Dagegen wird bei dieser Konzentration zwar immer noch Thallium im Gewebe akkumuliert, jedoch hat die Fähigkeit zur Akkumulation verglichen mit der niedrigsten geprüften Konzentration von 2×10^{-7} M um rund 45 % abgenommen.

3.1.4. Transfer durch die Darmwand und Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe in Abhängigkeit von der Temperatur.

Wenn man davon ausgeht, daß Thallium bevorzugt von der Serosa- zur Mucosaseite bewegt wird, erhebt sich die Frage, ob dieser Transfer an einen intakten Zellstoffwechsel geknüpft

ist. Zur Prüfung der Stoffwechselabhängigkeit wurde an evertierten und nicht evertierten Jejunumsegmenten nach der Methode von Wilson and Wiseman (47), sowie an nicht evertierten Colonsegmenten nach der Methode von Parsons and Paterson (30) der Transfer und der Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe bei niedrigen Temperaturen untersucht. Hierzu wurde $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ mit einer Konzentration von 10^{-6} M für das Jejunum und 2×10^{-6} M für das Colon auf beiden Seiten der Darmpräparate angeboten. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in den Tabellen VII und VIII aufgeführt und in den Abbildungen 6 und 7 dargestellt.

3.1.4.1. Transfer und Gehalt im Gewebe am Jejunum

Senkt man die Temperatur der Inkubationsflüssigkeit auf 15°C , so zeigt sich hinsichtlich des Durchtritts von ^{204}Tl durch die Darmwand von der Mucosa- zur Serosaseite kaum eine Änderung gegenüber den Kontrollversuchen (37°C). Anders verhält es sich bei der Prüfung des Transfers in der entgegengesetzten Richtung. Wurde bei einer Temperatur von 37°C gerade noch ein Konzentrationsgradient für Thallium errichtet, verliert das Darmpräparat bei 15°C offensichtlich die Fähigkeit, einen Gradienten zwischen der Mucosa- und Serosaseite aufzubauen. Gegenüber den Kontrollversuchen (37°C) ist hier die ^{204}Tl -Konzentration in der Mucosaflüssigkeit um rund 50 % abgesunken.

Jejunum

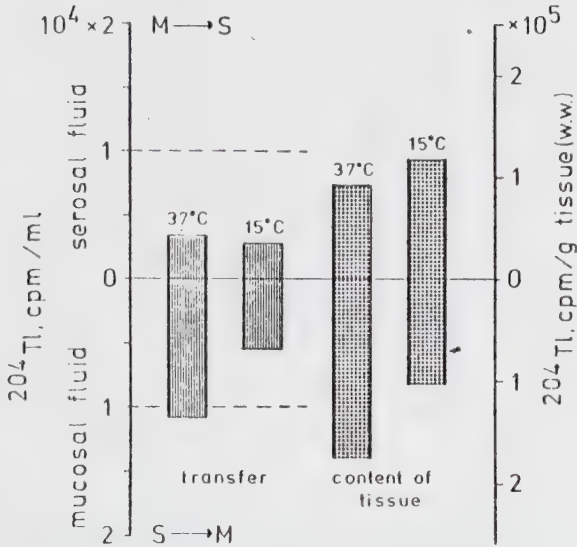


Abb. 6

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an evertierten und nicht evertierten Jejunumsegmenten in vitro; Temperaturabhängigkeit.

Methode: nach Wilson and Wiseman (47); Inkubationsmedium: Tyrode-Lösung; Inkubationsdauer: 2 Std.

^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn der Außen- und der Innenlösung zugegeben (10 000 Ipm/ml = gestrichelte Linie); Tl^+ -Konzentration: 10^{-6} M. Am Versuchsende wurde die ^{204}Tl -Aktivität pro ml Serosa- bzw. Mucosaflüssigkeit und die des Darmgewebes gemessen. Die Säulen entsprechen Mittelwerten aus 5 - 6 Einzelversuchen, (s. Tab.VII im Anhang).

Linke Ordinate: Transfer; Ipm/ml Mucosa- bzw. Serosaflüssigkeit.
rechte Ordinate: Gehalt im Darmgewebe; Ipm/g Darmfeuchtgewicht.
Die Ordinatenmaßstäbe sind unterschiedlich.

Eine gewisse Parallele zum Transfer von der Serosa- zur Mucosaseite ist bei der Betrachtung des Gehaltes von ^{204}Tl im Darmgewebe erkennbar. Die Fähigkeit des Darmpräparates zur Akkumulation von Thallium im Gewebe ist bei einer Temperatur von 15°C beeinträchtigt. Am nicht evertierten Jejunum ($\text{S} \rightarrow \text{M}$) ist der ^{204}Tl -Gehalt im Vergleich zur Kontrolle (37°C) um etwa 42 % verringert. Betrachtet man den ^{204}Tl -Gehalt im Gewebe des evertierten Darmpräparates ($\text{M} \rightarrow \text{S}$), dann fällt auf, daß der ^{204}Tl -Gehalt im Gewebe um ca. 27 % höher liegt als bei den Kontrollversuchen (37°C). Zudem muß darauf hingewiesen werden, daß unter diesen Bedingungen (15°C) beim evertierten Jejunum ($\text{M} \rightarrow \text{S}$) im Vergleich mit dem nicht evertierten Präparat ($\text{S} \rightarrow \text{M}$) der Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe geringfügig größer ist.

3.1.4.2. Transfer und Gehalt im Gewebe am Colon

Am Colon wurde der Transfer und der Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe zusätzlich zu den Kontrollversuchen bei Temperaturen von 29°C und 25°C in der Richtung von der Serosa- zur Mucosaseite geprüft. Wird die Temperatur auf 29°C gesenkt, dann kommt es zwar noch zur Errichtung eines Konzentrationsgradienten für ^{204}Tl zwischen der Mucosa- und Serosaseite; jedoch ist die ^{204}Tl -Konzentration in der Mucosaflüssigkeit verglichen mit der Kontrolle (37°C) um etwa 44 % niedriger. Bereits bei einer Temperatur von 25°C wird kein Konzentrationsgradient mehr errichtet. Die ^{204}Tl -Konzentration auf der Mucosaseite beträgt jetzt nur noch rund 37 %

Colon

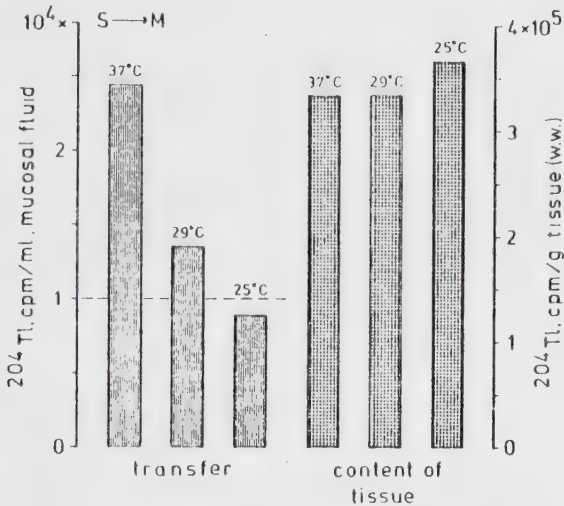


Abb. 7

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an nicht evertierten Colonsegmenten in vitro; Temperaturabhängigkeit.

Methode: nach Parsons and Paterson (30); Inkubationsmedium: Parsons-Lösung; Versuchsdauer: 2 Std.

^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn der Außen- und der Innenlösung zugegeben (10 000 lpm/ml = gestrichelte Linie); Tl^+ -Konzentration: $2 \cdot 10^{-6}$ M.

Die Säulen entsprechen Mittelwerten aus 5 u. 10 Einzelversuchen, (s. Tab.VIII im Anhang).

linke Ordinate: Transfer; lpm/ml Mucosaflüssigkeit

rechte Ordinate: Gehalt im Gewebe; lpm/g Darmfeuchtgewicht.

Die Ordinatenmaßstäbe sind unterschiedlich.

derjenigen Konzentration, die bei einer Temperatur von 37°C gefunden worden ist. Bemerkenswert ist, daß innerhalb der hier gewählten Temperaturbereiche der Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe nicht beeinträchtigt ist.

3.1.5. Transfer durch die Darmwand und Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe bei steigenden K^{+} -Konzentrationen auf der Serosa- bzw. Mucosaseite.

In Anbetracht der bisher vorgestellten Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, daß im Darm, insbesondere im Colon, ein Mechanismus für die Sekretion von Thallium aus dem Blut ins Darmlumen existiert. Wenn man sich vergegenwärtigt, daß sich das Colon auch durch eine sekretorische Aktivität für Kalium auszeichnet, muß daran gedacht werden, daß Thallium aufgrund seiner physiko-chemischen Ähnlichkeit des Tl^{+} -Ions mit dem K^{+} -Ion die Transporteinrichtungen für Kalium mitbenutzt. Hinweise darauf ergaben sich an Erythrozyten (15), an den Nieren (16) und am Muskel (29, 35). Daher wurde die Sekretion von Thallium in Gegenwart einer erhöhten K^{+} -Konzentration am nicht evertierten Colonpräparat ($\text{S} \rightarrow \text{M}$) nach der Methode von Parsons and Paterson (30) untersucht. Dabei wurde ^{204}Tl -(Tl_2SO_4) mit einer Tl^{+} -Konzentration von $2 \times 10^{-6} \text{ M}$ auf beiden Seiten der Darmsäckchen angeboten. Die Resultate dieser Untersuchungen sind der Tabelle IX und der Abbildung 8 zu entnehmen.

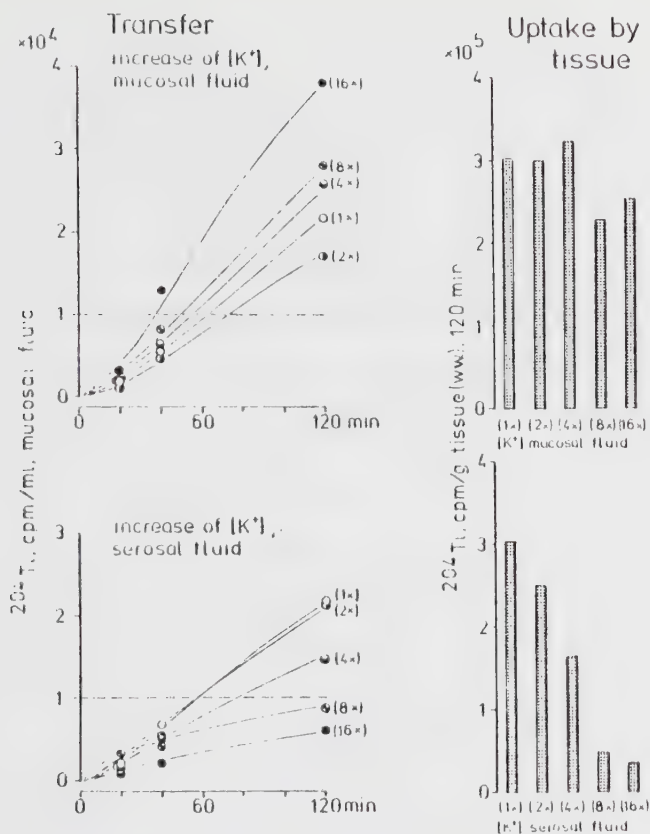


Abb. 8

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an nicht evertierten Colonsegmenten bei steigenden K^+ -Konzentrationen auf der Serosa- bzw. Mucosaseite in vitro; Tl^+ -Konzentration: $2 \cdot 10^{-6} \text{ M}$.

Methode: nach Parsons and Paterson (30); Inkubationsmedium: Parsons-Lösung; Temperatur: 37° C . ^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn der Außen- und Innenlösung zugegeben (10 000 lpm/ml = gestrichelte Linie). Zu Versuchsbeginn wurde die K^+ -Konzentration entweder auf der Serosa- oder auf der Mucosaseite erhöht; die Isotonie wurde dabei durch entsprechende Senkung der Na^+ -Konzentration gewahrt.

Die Meßpunkte und die Säulen entsprechen Mittelwerten aus 4 - 20 Einzelversuchen, (s. Tab. IX im Anhang).

Ordinaten: ^{204}Tl -Aktivität in lpm/ml Flüssigkeit und lpm/g Gewebe.

Abzissen: Zeit in min.

Die Ordinatenmaßstäbe sind unterschiedlich.

Wird auf der Serosaseite der Colonpräparate die K^+ -Konzentration erhöht, dann nimmt die sekretorische Aktivität für Tl^+ -Ionen ab. Von einer 8-fach höheren K^+ -Konzentration an wird im Vergleich mit der normalen Inkubationslösung während der zweistündigen Versuchsdauer kein Konzentrationsgradient für ^{204}Tl zwischen der Mucosa- und Serosaseite mehr errichtet. Bei einer 16-fachen Erhöhung der K^+ -Konzentration auf der Serosaseite ist die ^{204}Tl -Konzentration in der Mucosaflüssigkeit gegenüber den Kontrollversuchen (normale K^+ -Konzentration) schließlich um ca. 73 % niedriger.

Mit zunehmender K^+ -Konzentration in der Serosaflüssigkeit sinkt auch der Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe deutlich ab. Bei einer 16-fachen Erhöhung der K^+ -Konzentration wird hier nur noch etwa 11,5 % desjenigen ^{204}Tl -Gehaltes im Darmgewebe gemessen, der im Kontrollversuch (normale K^+ -Konzentration) gefunden worden ist. Wird jedoch die K^+ -Konzentration auf der Mucosaseite des Präparates gesteigert, auf der Seite also, zu der Thallium sezerniert wird, dann nimmt die ^{204}Tl -Sekretion zu. In Gegenwart einer 16-fach höheren K^+ -Konzentration ist am Versuchsende die ^{204}Tl -Konzentration in der Mucosaflüssigkeit verglichen mit den Kontrollen fast doppelt so hoch. Der Gehalt von ^{204}Tl im Darmgewebe wird bei einer Steigerung der K^+ -Konzentration auf der Mucosaseite erniedrigt, jedoch nicht in dem Ausmaße wie bei den Versuchen, bei denen der K^+ -Gehalt in der serosalen Inkubationslösung verändert wurde.

3.1.6. Unidirektionale Ionenflüsse von ^{204}Tl an isolierter Colon-Mucosa in Abhängigkeit von der Spannung.

Am Colon der Ratte werden normalerweise zwischen der Mucosa- und Serosaseite Potentialdifferenzen bis zu 40 mV gemessen, wobei die Mucosaseite gegenüber der Serosaseite negativ geladen ist. Aufgrund dieser Potentialdifferenz muß in Erwägung gezogen werden, daß die treibende Kraft für den Transfer von Tl^+ -Ionen von der Blut- zur Lumenseite durch einen elektrochemischen Gradienten zustande kommt. In den folgenden orientierenden Untersuchungen sollte an Hand von induzierten transepithelialen Potentialdifferenzen an isolierter Colon-Mucosa der Versuch unternommen werden, die Transfervorgänge von Thallium in diesem Zusammenhang zu klären. Die Präparation des Colon-Epithels erfolgte nach der Methode von Parsons and Paterson (30), die Messung der elektrischen Parameter in Anlehnung an Ussing und Zerahn (44). $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn entweder auf der Mucosa- oder auf der Serosaseite des Darmpräparates mit einer 10^{-6} molaren Tl^+ -Konzentration angeboten. Die Ergebnisse sind in den Tabellen X und XI zusammengefaßt und in der Abbildung 9 dargestellt.

Bei einem Angebot von ^{204}Tl auf der Mucosaseite des Präparates nimmt der Durchtritt von Thallium zur Serosaseite bei einer Veränderung der Potentialdifferenz von 0 mV bis -50 mV (Mucosaseite negativ gegenüber Serosaseite) ab. Wird

Ti^+ -fluxes, M $\longrightarrow$ S

$\frac{\text{pmoles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{min}}$



Ti^+ -fluxes, S $\longrightarrow$ M

$\frac{\text{pmoles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{min}}$

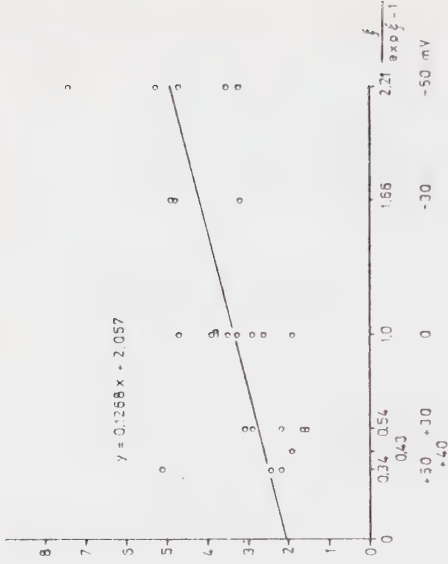


Abb. 9

Ionenflüsse von Ca^{2+} an isolierter Colon-Mucosa in vitro in Abhängigkeit von der Stromspannung.

Metode: Präparation des Colon-Epithels nach Parsons and Paterson (30); die Messung der elektrischen Parameter wurde nach Ussing und Zerahn (44) durchgeführt; Inkubationsmedium: Tyrode-Lösung; Inkubationsintervalle: 20 min; Temperatur: 37°C; Ti^+ -Konzentration: 10^{-6} M.

Ca^{2+} , Ti^+ , SO_4^{2-} wurde nach einer Ausleitungszeit entweder auf der mucosalen Seite $\text{M} \longrightarrow \text{S}$ oder auf der serosalen Seite $\text{S} \longrightarrow \text{M}$ zugesetzt.

Jeder Wertpunkt entspricht dem Mittelwert von zwei Einzelmessungen, die sich aus zwei Messperioden ergeben (s. Tab. 6 im Anhang).

dagegen ^{204}Tl auf der Serosaseite angeboten, dann nimmt der Thallium-Fluß zur Mucosaseite bei einer Veränderung der Potentialdifferenz von +50 mV bis 0 mV (Mucosaseite positiv) zu und steigt bei einer Erhöhung der Spannung von 0 mV auf -50 mV (Mucosaseite negativ) weiter an. Bemerkenswert dabei ist, daß zwischen den von der Mucosa- zur Serosaseite und in umgekehrter Richtung gemessenen Thallium-Flüssen bei der jeweiligen Spannung von 0 mV kein statistisch signifikanter Unterschied besteht.

3.2. Untersuchungen in vivo

Die Versuche an durchbluteten Abschnitten des Gastrointestinal-Traktes wurden mit dem Ziel unternommen, die Orte der Sekretion von Thallium in vivo kennenzulernen.

3.2.1. ^{204}Tl -Konzentration im Plasma narkotisierter Ratten bei abgebundenen und nicht abgebundenen Nierenstielen.

Frühere Untersuchungen über die Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Thallium aus dem Organismus ergaben, daß Thallium nach der Resorption in verschiedenen Organen mehr oder weniger stark angereichert wird, wobei die Nieren eine herausragende Rolle spielen (25). Demzufolge wird auch ein erheblicher Teil des aufgenommenen Thalliums über die Nieren eliminiert. Vor dem Hintergrund dieser Beobachtungen war zunächst zu prüfen, ob die Abtrennung der Nieren vom Blut-

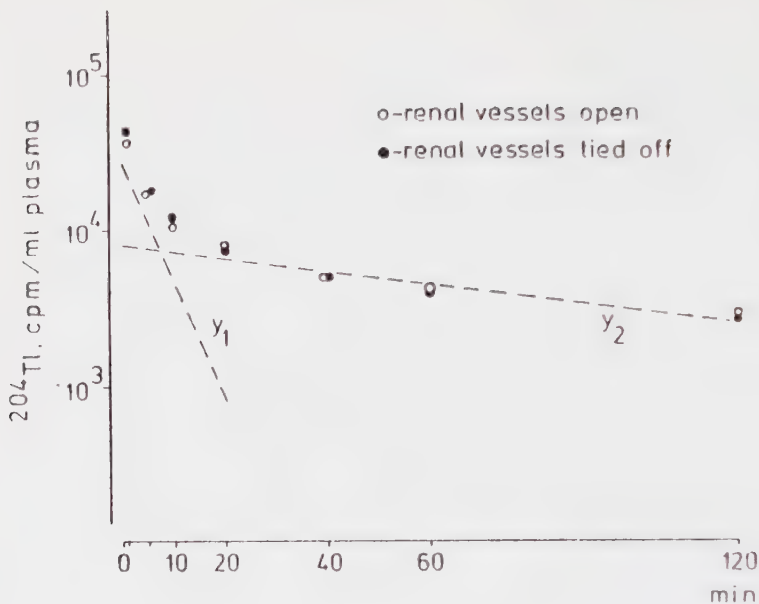


Abb. 10

^{204}Tl -Konzentration im Plasma narkotisierter Ratten bei abgebundenen und nicht abgebundenen Nierenstielen; Zeitabhängigkeit.

^{204}Tl -(Ti_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn i.v. appliziert; Dosis: $1,85 \cdot 10^{-8}$ Mol Ti /kg KG, entsprechend $3,7 \cdot 10^6$ lpm/100 g KG. Bei einer Gruppe von Tieren waren die Nierenstiele abgebunden.

Die Meßpunkte entsprechen Mittelwerten aus 5 - 15 Einzelwerten (s. Tab. XII im Anhang). Zur Berechnung der schnellen Phase wurde die langsame Phase extrapoliert und von den Meßwerten bei 1 - 20 min subtrahiert.

Nierenstiele abgebunden: $y_1 = 10,37 - 0,1803x$ (schnelle Phase)
 $y_2 = 8,99 - 0,0099x$ (langsame Phase)

Nierenstiele nicht abgebunden: $y_1 = 10,02 - 0,159x$
 $y_2 = 9,03 - 0,0093x$

Die Gleichungen y_1 bzw. y_2 sind statistisch nicht signifikant voneinander verschieden.

Ordinate: ^{204}Tl -Aktivität im Plasma im logarithmischen Maßstab.
 Abszisse: Zeit in min.

kreislauf auch einen Einfluß auf die Kinetik von ^{204}Tl im Plasma hat, wenn die Versuche über nur kurze Zeiträume (1 - 2 Stunden) durchgeführt werden.

Zu Versuchsbeginn wurde den Ratten $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ in einer Dosis von $1,85 \times 10^{-8}$ Mol Tl pro kg Körpergewicht intravenös verabreicht, wobei einer Gruppe von Tieren zuvor die Nierenstiele abgebunden worden waren. Bei der Kontrollgruppe blieb die Nierendurchblutung unberührt. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in der Tabelle XII aufgeführt und in der Abbildung 10 graphisch dargestellt.

Innerhalb von 20 Minuten sinkt die ^{204}Tl -Konzentration im Plasma durch Verteilung im Organismus auf rund 20 % der Ausgangswerte ab. Die Halbwertszeiten dieser Verteilungsphase wurden bei den Tieren mit abgebundenen Nierenstielen mit 3,8 Minuten, bei den Tieren ohne abgebundene Nierenstiele mit 4,4 Minuten berechnet. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Nach dieser ersten schnellen Phase des Absinkens der ^{204}Tl -Konzentration folgt eine zweite langsamere Phase mit Halbwertszeiten von 70 und 75 Minuten. Auch dieser Unterschied ist statistisch nicht gesichert. Im Kurzzeitversuch bis zu 2 Stunden spielt es offensichtlich keine Rolle, ob die Nierenstiele abgebunden sind oder nicht. Trotz dieses Ergebnisses der gleichbleibenden Kinetik von Thallium im Plasma wurden in den folgenden Versuchen die Nierenstiele stets abgebunden. Dadurch sollte die Niere als mögliches Depot- und/oder Akkumulationsorgan für Tl^+ -Ionen ganz ausgeschlossen werden.

plasma

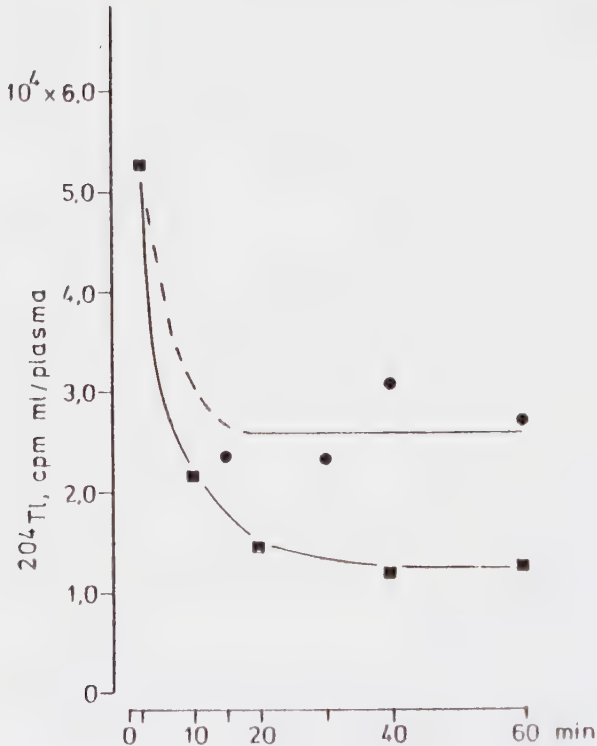


Abb. 11

^{204}Tl -Konzentration im Plasma narkotisierter Ratten mit und ohne Dauerinfusion; Zeitabhängigkeit.

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C . $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn i.v. appliziert; (Tl^+ -Konzentration: $5 \cdot 10^{-6}\text{ M}$); Dosis: $1,85 \cdot 10^{-8}\text{ Mol/kg KG}$, entsprechend $7,4 \cdot 10^6\text{ Ipm/100 g KG}$. Bei einer Gruppe von Tieren wurde 12 min nach der Anfangsdosis mit einer Dauerinfusion von $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ begonnen (0,05 ml/Std.; $5 \cdot 10^{-6}\text{ M}$). Gemessen wurde die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl -Aktivität im Plasma.

Die Meßpunkte entsprechen Mittelwerten aus 5 - 6 Einzelwerten, (s. Tab. XIII im Anhang).

Auf der Ordinate ist die ^{204}Tl -Konzentration im Plasma in Ipm/ml, auf der Abszisse die Zeit in min aufgetragen.

3.2.2. Sekretion von ^{204}Tl im Magen, Jejunum und Colon descendens mit und ohne Dauerinfusion.

Aufgrund der Abnahme von ^{204}Tl im Plasma wurde zunächst die Sekretion von Tl^+ -Ionen mittels der Pendeldurchströmungsmethode an durchbluteten Jejunum- und Colonsegmenten sowie am gesamten Magen bei Aufrechterhaltung der ^{204}Tl -Konzentration im Plasma durch eine Dauerinfusion untersucht. Dabei sollte durch eine $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ -Infusion die ^{204}Tl -Konzentration im Plasma während der zweiten Phase des langsamen Abklingens konstant gehalten werden. Wie aus der Abbildung 11 und der Tabelle XIII hervorgeht, läßt sich dies durch eine Infusion von 0,05 ml pro Stunde erreichen. Die Resultate dieser Versuchsanordnung wurden mit denjenigen verglichen, die sich ergaben, wenn die Thallium-Sekretion ohne die dauernde intravenöse Zufuhr von $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ gemessen wurde (s. Tab. XIV und Abb. 12).

Die Ergebnisse besagen, daß die Sekretion von ^{204}Tl in das Lumen der untersuchten Abschnitte des Gastrointestinal-Traktes gleich groß ist, unabhängig davon, ob ^{204}Tl durch eine Dauerinfusion zugeführt wird oder nicht. Für die weiteren Untersuchungen wurde daher auf eine Dauerinfusion verzichtet.

3.2.3. Netto-Bewegung von Flüssigkeit im Magen-Darm-Trakt.

Die Leistungsfähigkeit abgebundener, durchbluteter Abschnitte des Gastrointestinal-Traktes sollte anhand der Flüssigkeitsbewegung im Magen, Jejunum und Colon descendens beurteilt

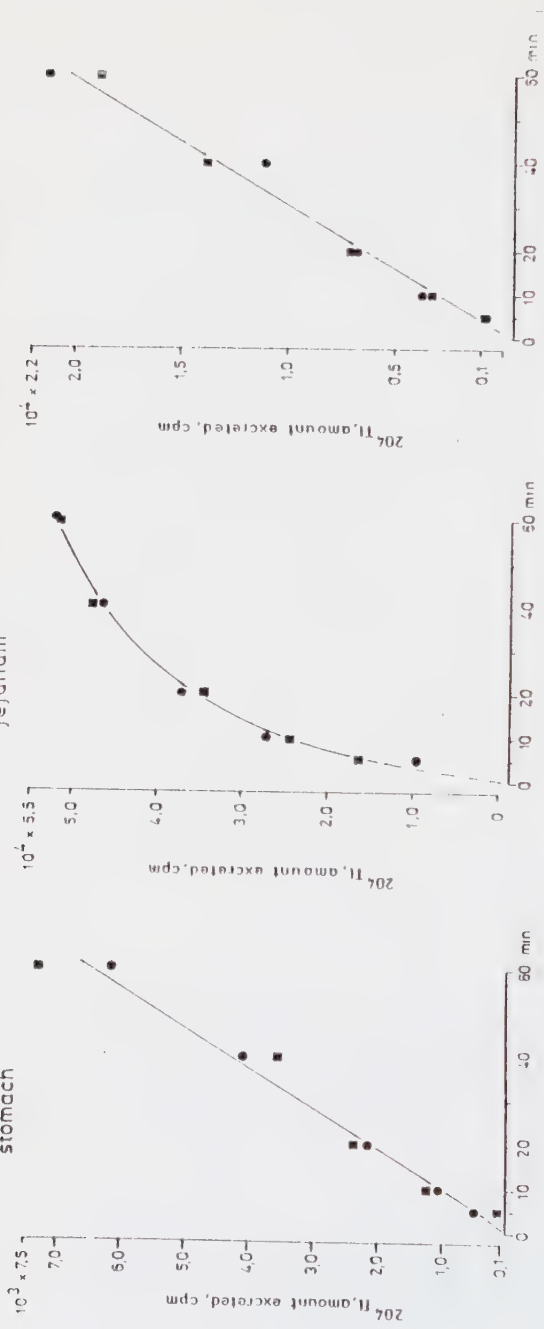


Abb. 12

Sekretion von ^{204}Tl im Magen, Jejunum und Colon descendens narkotisierter Ratten mit und ohne Dauerinfusion; Zeitabhängigkeit.

Methode: Rindeldurchströmung; Temperatur: $37.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$; $^{204}\text{Tl}-\text{Ti}_2\text{SO}_4$ wurde zu Versuchsbeginn mit einer Dosis von $1.35 \cdot 10^{-8}$ Mol Tl/kg KG i.v. appliziert; entsprechend $1.1 \cdot 10^6$ Ipm/100 g NGd Tl^{+} -Konzentration: $5 \cdot 10^{-9}$ M. Bei einer Gruppe von Tieren wurde 12 min nach der Salinisierung mit einer Dauerinfusion begonnen (0.05 ml/Std., Tl^{+} -Konzentration: $5 \cdot 10^{-9}$ M). Die Meßpunkte entsprechen Mittelwerten aus 5 - 8 Einzelwerten vgl. Tab. XIV im Anhang. Ordinate: ^{204}Tl -Menge in Ipm; Abszisse: Zeit in min.

● — mit Dauerinfusion ■ — ohne Dauerinfusion

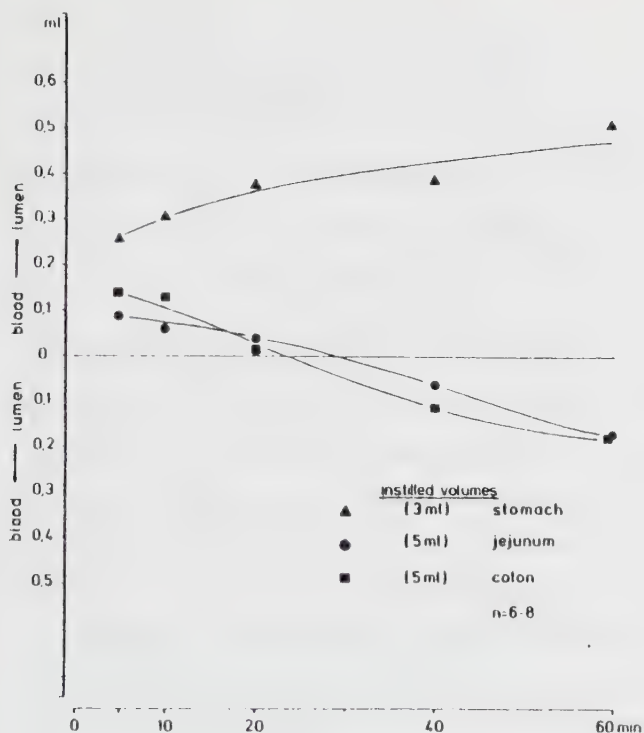


Abb. 13

Netto-Bewegung von Flüssigkeit im Magen, Jejunum und Colon descendens narkotisierter Ratten.

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37° C.

Die Abschnitte des Gastrointestinal-Traktes wurden mit isotonischer Kochsalzlösung gefüllt, in der 0,1 % ^{14}C -Polyaethylenglykol-4000 gelöst war. Die Füllmengen betrugen im Magen 3 ml, im Jejunum und Colon 5 ml. Es wurden jeweils 0,15 ml entnommen.

Die Meßpunkte entsprechen den sezernierten bzw. resorbierten Flüssigkeitsmengen (s. Tab. XV im Anhang).

Ordinate: Zunahme (nach oben) bzw. Abnahme (nach unten) der luminalen Flüssigkeit in ml.

Abszisse: Zeit in min.

werden. Die Untersuchung der Flüssigkeitsbewegung wurde mit ^{14}C -markiertem Polyäthylenglykol-4000 durchgeführt (39). Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in der Tabelle XV aufgezeichnet und in der Abbildung 13 dargestellt.

Während der Versuchszeit von 60 Minuten ergibt sich eine Sekretion von Flüssigkeit in den Magen hinein, wobei das Flüssigkeitsvolumen insgesamt um 0,27 ml zunimmt. Dagegen zeigt sich in den Darmabschnitten eine Flüssigkeitsabnahme, die am Jejunum 0,25 ml und am Colon 0,31 ml beträgt. Berechnet man die resorbierte Flüssigkeit pro cm Darmlänge, dann ergibt sich für das Jejunum 0,05 ml und für das Colon 0,047 ml pro cm und Stunde. Es wäre zu erwarten, daß die Kurven der Flüssigkeitsbewegung beim Nullpunkt beginnen. Das ist deshalb nicht der Fall, weil offensichtlich Reste der zuvor benutzten Spülflüssigkeit in den Abschnitten des Gastrointestinal-Traktes zurückgeblieben sind.

3.2.4. Sekretion von ^{204}Tl im Gastrointestinal-Trakt narkotisierter Ratten in Abhängigkeit von der Zeit.

Die Prüfung der Sekretion von ^{204}Tl an durchbluteten Abschnitten des Magen-Darm-Traktes wurde mit der Methode der Pendeldurchströmung durchgeführt. Dabei wurde den Tieren zu Versuchsbeginn $^{204}\text{Tl}-(\text{Ti}_2\text{SO}_4)$ in steigenden Dosen von $1,85 \times 10^{-8}$; $0,37 \times 10^{-7}$; $0,37 \times 10^{-6}$ bis $1,85 \times 10^{-6}$ Mol Tl pro kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Die Resultate dieser Untersuchungen sind in den Tabellen XVI, XVII, XVIII, XIX und XX zusammengefaßt und in den Abbildungen 14, 15 und 16 graphisch dargestellt.

3.2.4.1. Sekretion von ^{204}Tl im Magen, Jejunum und Colon descendens.

Die Sekretion ist von allen geprüften Abschnitten des Gastrointestinal-Traktes im Magen am geringsten. Sie steigt während der Versuchsdauer nur schwach an und zeigt bis zum Versuchsende einen linearen Verlauf. Die Ergebnisse, die am Jejunum erzielt wurden, überraschen angesichts der in vitro erhobenen Befunde. Es ergibt sich nämlich, daß die Sekretion von Thallium in das Jejunum am größten ist. Im gesamten geprüften Konzentrationsbereich steigt im Jejunum die sezernierte Menge von ^{204}Tl zunächst bis etwa 20 Minuten mehr oder weniger steil an, um dann in der nachfolgenden Versuchszeit abzuflachen. Das Colon descendens verhält sich in den beiden niedrigsten geprüften Dosenbereichen ($1,85 \times 10^{-8}$ und $0,37 \times 10^{-7}$ Mol Tl pro kg Kg) dem Magen sehr ähnlich. Die sezernierte Menge an ^{204}Tl liegt hier nur wenig über derjenigen, die im Magen gefunden wurde und verläuft linear. Erst bei einer Erhöhung der Dosis auf $0,37 \times 10^{-6}$ bzw. $1,85 \times 10^{-6}$ Mol nimmt die Sekretion im Colon zu, wobei der zeitliche Verlauf nun nicht mehr linear erfolgt.

3.2.4.2. Sekretion von ^{204}Tl im Ileum und Colon ascendens.

Die Sekretion von ^{204}Tl im Ileum und Colon ascendens wurde bei applizierten Dosen von $0,37 \times 10^{-6}$ und $1,85 \times 10^{-6}$ Mol Tl pro kg Körpergewicht geprüft. Der zeitliche Verlauf der ^{204}Tl -Sekretion ist bei diesen beiden Darmsegmenten und bei beiden geprüften Dosen sehr ähnlich. Die sezernierte Menge

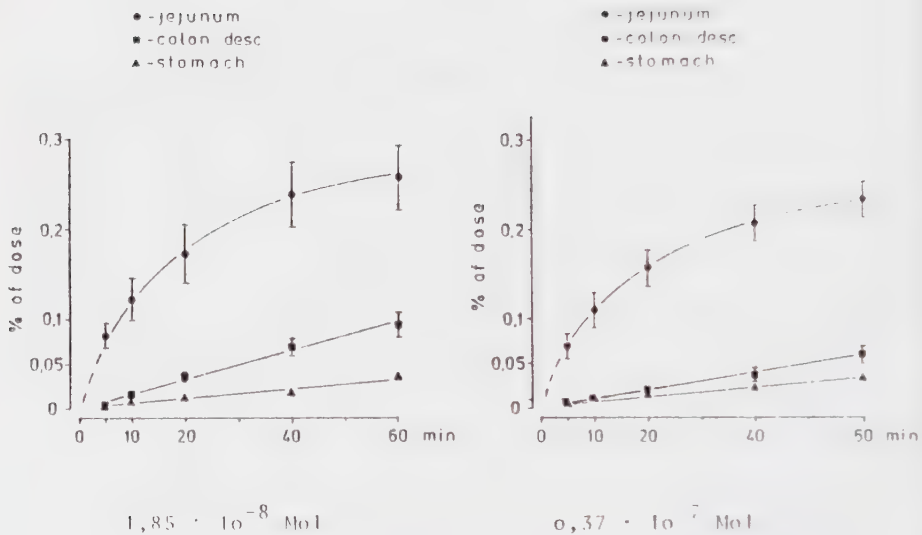


Abb. 14

Sekretion von ^{204}Tl im Magen, Jejunum und Colon descendens narkotisierter Ratten; Zeitabhängigkeit;

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C .

$^{204}\text{Tl}-(\text{Ti}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn mit einer Dosis von $1,85 \cdot 10^{-8}$ bzw. $0,37 \cdot 10^{-7}$ Mol Tl/kg KG i.v. appliziert. Die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl -Aktivität wurde mit Hilfe des Flüssigkeitsvolumens auf die insgesamt sezernierte Menge an ^{204}Tl umgerechnet.

Die Meßpunkte entsprechen Mittelwerten aus 5 - 8 Einzelwerten und mittleren Fehlern der Mittelwerte (s. Tab. XVI, XVII, XX im Anhang).

Auf den Ordinaten ist die ^{204}Tl -Menge in % der Dosis, auf den Abszissen die Zeit in min aufgetragen.

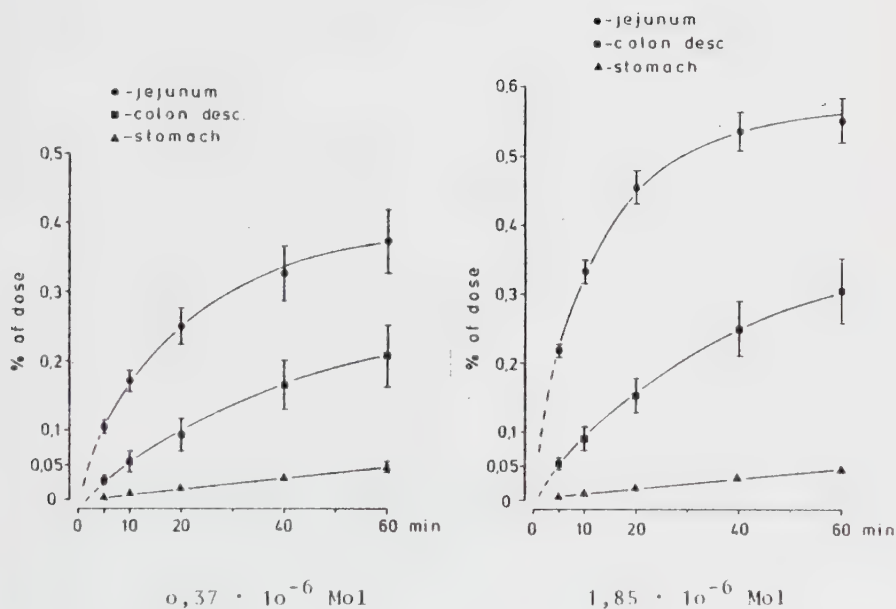


Abb. 15

Sekretion von ^{204}Tl im Magen, Jejunum und Colon descendens narkotisierter Ratten; Zeitabhängigkeit;

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C . $^{204}\text{Tl}-(\text{Ti}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn mit einer Dosis von $0,37 \cdot 10^{-6}$ bzw. $1,85 \cdot 10^{-6} \text{ Mol Tl/kg KG i.v. appliziert}$. Die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl -Aktivität wurde mit Hilfe des Flüssigkeitsvolumens auf die insgesamt sezernierte Menge an ^{204}Tl umgerechnet.

Die Meßpunkte entsprechen Mittelwerten aus 7 - 9 Einzelwerten und mittleren Fehlern der Mittelwerte (s. Tab. XVI, XVII, XX im Anhang).

Auf den Ordinaten ist die ^{204}Tl -Menge in % der Dosis, auf den Abszissen die Zeit in min aufgetragen.

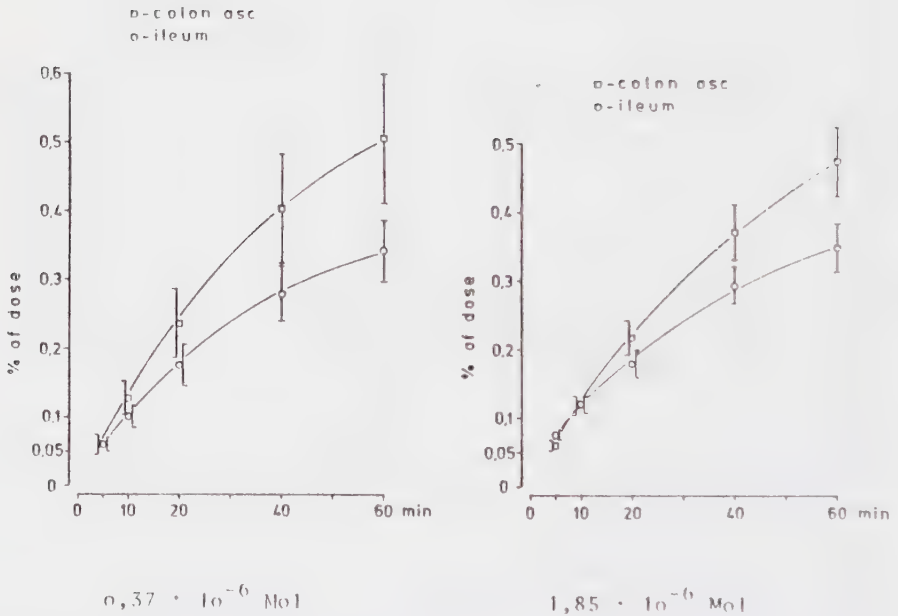


Abb. 16

Sekretion von ^{204}Tl im Ileum und Colon ascendens narkotisierter Ratten; Zeitabhängigkeit;

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C . $^{204}\text{Tl}-(\text{Ti}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn mit einer Dosis von $0,37 \cdot 10^{-6}$ bzw. $1,85 \cdot 10^{-6} \text{ Mol Ti/kg KG i.v. appliziert}$. Die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl -Aktivität wurde mit Hilfe des Flüssigkeitsvolumens auf die insgesamt sezernierte Menge an ^{204}Tl umgerechnet. Die Meßpunkte entsprechen Mittelwerten aus 9 - 10 Einzelwerten und mittleren Fehlern der Mittelwerte (s. Tab.XVIII u. XIX im Anhang). Auf den Ordinaten ist die ^{204}Tl -Menge in % der Dosis, auf den Abszissen die Zeit in min aufgetragen.

an ^{204}Tl ist am Colon ascendens bei der verabreichten Dosis von $0,37 \times 10^{-6}$ Mol Tl pro kg Körpergewicht um das 1,5-Fache und bei der Dosis von $1,85 \times 10^{-6}$ Mol um das 1,35-Fache höher als im Ileum.

3.2.5. Sekretion von ^{204}Tl im Gastrointestinal-Trakt narkotisierter Ratten in Abhängigkeit von der Dosis.

Um den Einfluß der Dosissteigerung auf die ^{204}Tl -Sekretion in den durchbluteten Abschnitten des Gastrointestinal-Traktes festzustellen, wurde $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ in einem Dosenbereich von $1,85 \times 10^{-8}$ bis $1,85 \times 10^{-6}$ Mol Tl pro kg Körpergewicht intravenös verabreicht und die sezernierte Menge nach der Methode der Pendeldurchströmung bestimmt. Die Resultate sind in den Tabellen XVI, XVII, XVIII, XIX und XX verzeichnet und in der Abbildung 17 graphisch dargestellt. Betrachtet man die Sekretion von ^{204}Tl im Magen-Darm-Trakt, dann fällt auf, daß im Jejunum und Colon descendens die sezernierte Menge mit steigender Dosis zunimmt. Wird am Colon descendens bei einer applizierten Menge von $1,85 \times 10^{-8}$ Mol Tl pro kg Körpergewicht nach 1 Stunde nur 0,09 % der Anfangsdosis sezerniert, so erhöht sich die Sekretion in der gleichen Zeit bei einer eingesetzten Dosis von $1,85 \times 10^{-6}$ Mol auf rund 0,3 %. Am Jejunum liegen die sezernierten Mengen an Thallium deutlich höher. An diesem Darmabschnitt beträgt bei einer injizierten Dosis von $1,85 \times 10^{-8}$ Mol die Sekretion von Thallium 0,25 % und erhöht sich bei der höchsten geprüften Konzentration mit der Dosis von $1,85 \times 10^{-6}$ Mol auf rund 0,55 % der anfangs eingesetzten Dosis.

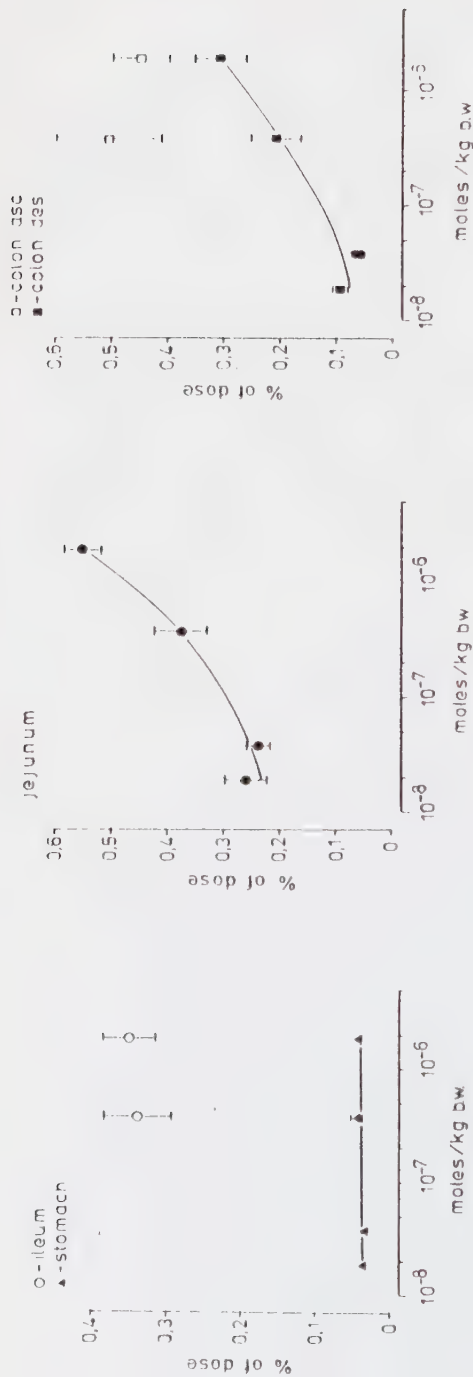


Abb. 17

Sekretion von ^{204}Tl im Magen, Jejunum, Ileum, Colon ascendens und Colon descendens: Dosisabhängigkeit.

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C ; Versuchsdauer: 1 Std. ^{204}Tl (Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn i.v. appliziert. Die Meßwerte wurden mit Hilfe der Flüssigkeitsvolumina auf die insgesamt sezernierten Mengen an ^{204}Tl umgerechnet.

Die Meßpunkte entsprechen Mittelwerten aus 6 - 10 Einzelwerten und mittleren Fehlern der Mittelwerte, (s. Tab. XVI, XVII, XVIII, XIX u. XX im Anhang.)

Ordinaten: sezernierte Mengen in % der Dosis.

Abszissen: applizierte Mengen in Mol $\text{Tl}/\text{kg KG}$.

Am Ileum und am Colon ascendens, an denen die Sekretion von Thallium nur bei verabreichten Dosen von $0,37 \times 10^{-6}$ und $1,85 \times 10^{-6}$ Mol Tl pro kg Körpergewicht verfolgt worden ist, werden überraschend hohe Mengen an sezerniertem Thallium gefunden. So werden unabhängig von der Dosis in das Ileum-Lumen innerhalb der Versuchszeit 0,35 % der Anfangsdosis sezerniert. Im Vergleich mit dem Colon descendens werden am Colon ascendens deutlich höhere Mengen an sezerniertem Thallium gemessen, die zwischen 0,47 und 0,5 % der applizierten Dosen liegen. Mit der Erhöhung der Dosis von $0,37 \times 10^{-6}$ Mol auf $1,85 \times 10^{-6}$ Mol nimmt die Sekretion von Thallium an diesem Darmsegment nicht mehr zu.

Die Sekretion von Thallium in den Magen ist von allen geprüften Abschnitten des Gastrointestinal-Traktes am geringsten. Hier werden während der einstündigen Versuchszeit sezernierte Mengen an Thallium zwischen 0,03 und 0,05 % der anfangs injizierten Dosis gefunden, wobei eine Dosissteigerung offensichtlich keinen Einfluß auf die Sekretionsmenge hat.

3.2.6. Konzentration von ^{204}Tl im Plasma und in Darmabschnitten narkotisierter Ratten in Abhängigkeit von der Zeit und der Dosis.

Bei den in vitro Untersuchungen konnte am Colon gezeigt werden, daß bei einem Transfer von ^{204}Tl von der Blut- zur Lumenseite ein erheblicher Konzentrationsgradient zwischen

der Mucosa- und Serosaseite errichtet wird. Um zu überprüfen, ob auch unter in vivo Bedingungen Thallium gegen einen Konzentrationsgradienten bewegt wird, wurde der Konzentrationsverlauf im Plasma mit demjenigen in der luminalen Flüssigkeit im Jejunum, Ileum und Colon ascendens verglichen. Es wurden also Darmabschnitte gewählt, die hinsichtlich ihrer Sekretionsleistung für Thallium quantitativ im Vordergrund stehen. Die Darmsegmente wurden mit jeweils 4 ml gefüllt und die Konzentration unter Anwendung der Pendeldurchströmung gemessen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen XXI, XXII, XXIII und XXIV zusammengefaßt und in den Abbildungen 18 und 19 dargestellt.

3.2.6.1. Konzentration im Plasma und im Lumen des Jejunums.

Injiziert man zu Versuchsbeginn $^{204}\text{Tl}-(\text{Ti}_2\text{SO}_4)$ mit einer Dosis von $0,37 \times 10^{-6}$ Mol Tl pro kg Körpergewicht, dann steigt die ^{204}Tl -Konzentration in der Jejunumflüssigkeit zwischen 20 und 30 Minuten über die im Plasma gemessene Konzentration an. Gegen Versuchsende ist die ^{204}Tl -Konzentration im Jejunum ca 73 % höher als im Plasma. Die zu diesem Zeitpunkt gemessenen Werte unterscheiden sich statistisch signifikant voneinander. Einen noch ausgeprägteren Transport gegen einen Konzentrationsgradienten beobachtet man am Jejunum bei der Applikation von $^{204}\text{Tl}-(\text{Ti}_2\text{SO}_4)$ in einer Dosis von $1,85 \times 10^{-6}$ Mol. Hier wird die ^{204}Tl -Konzentration im Plasma bereits nach 15 Minuten von derjenigen in der Jejunumflüssigkeit überschritten und beträgt am Versuchsende nur noch 39 % der Konzentration im Lumen des Jejunums. Die Konzentrationswerte

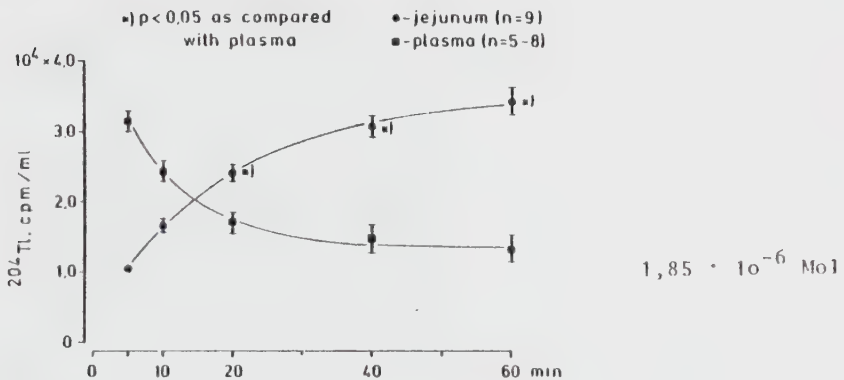
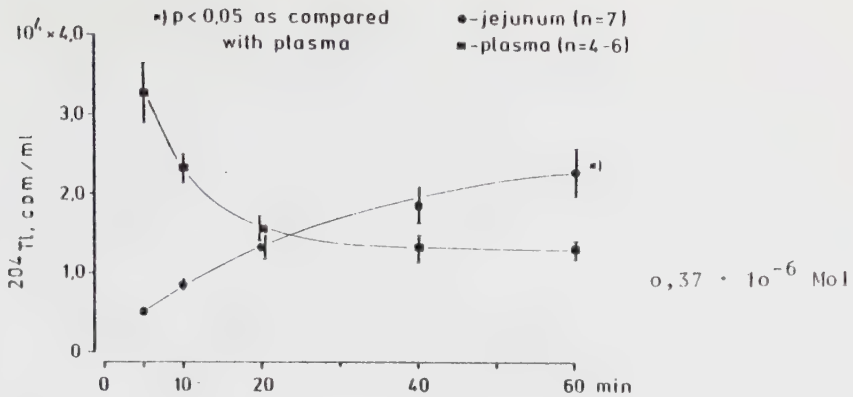


Abb. 18

Konzentration von ^{204}Tl im Jejunum und im Plasma narkotisierter Ratten; Zeitabhängigkeit;

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C .

^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn mit einer Dosis von $0,37 \cdot 10^{-6}$ bzw. $1,85 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG i.v. appliziert, entsprechend $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG. Gemessen wurde die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl -Aktivität in der Durchströmungsflüssigkeit und im Plasma.

Die Meßpunkte entsprechen Mittelwerten aus 4 - 9 Einzelwerten und mittleren Fehlern der Mittelwerte (s. Tab. XXI u. XXII im Anhang).

Auf den Ordinaten ist die ^{204}Tl -Konzentration in Ipm/ml, auf den Abszissen die Zeit in min aufgetragen.

in der Durchströmungsflüssigkeit und im Plasma bei 20, 40 und 60 Minuten unterscheiden sich statistisch signifikant voneinander.

3.2.6.2. Konzentration im Plasma und im Lumen des Ileums sowie des Colon ascendens.

Auch am Ileum und Colon ascendens wird nach der Verabreichung einer Dosis von $0,37 \times 10^{-6}$ bzw. $1,85 \times 10^{-6}$ Mol pro kg Körpergewicht innerhalb der Versuchszeit ein Konzentrationsgradient zwischen der Durchströmungsflüssigkeit und dem Plasma errichtet. Bei etwa 20 Minuten steigen die ^{204}Tl Konzentrationen in den luminalen Flüssigkeiten über die Plasmakonzentration an und erreichen nach 60 Minuten bei der niedrigen Dosis im Colon das 3,3-Fache und im Ileum das 2,2-Fache der Konzentration im Plasma. Zwischen den Konzentrationen im Colon und Plasma besteht bei 40 und 60 Minuten, zwischen den Konzentrationen im Ileum und im Plasma bei 60 Minuten ein statistisch signifikanter Unterschied. Bei der höchsten geprüften Dosis wird in der Colonflüssigkeit auch etwa das 3,3-Fache und in der Ileumflüssigkeit das fast 2,5-Fache der Konzentration von ^{204}Tl im Plasma gemessen. Die bei 40 und 60 Minuten im Ileum und Colon gefundenen Werte sind von denjenigen im Plasma statistisch signifikant voneinander verschieden.

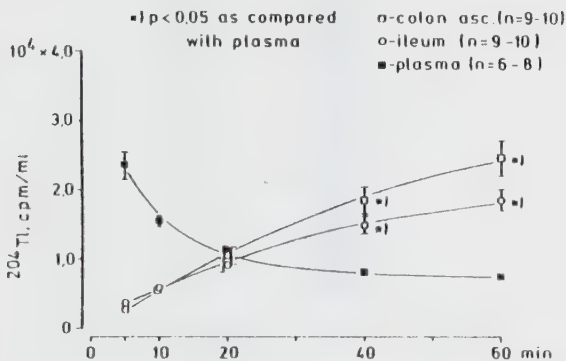
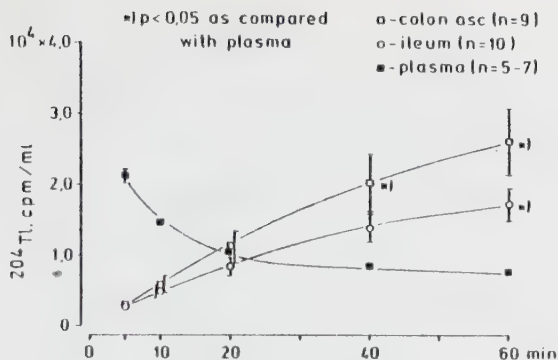


Abb. 19

Konzentration von ^{204}Tl im Ileum, Colon ascendens und im Plasma narkotisierter Ratten; Zeitabhängigkeit;

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37⁰ C.

^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn mit einer Dosis von $0,37 \cdot 10^{-6}$ bzw. $1,85 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG i.v. appliziert, entsprechend $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG. Gemessen wurde die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl -Aktivität in der Durchströmungsflüssigkeit und im Plasma.

Die Meßpunkte entsprechen Mittelwerten aus 5 - 10 Einzelwerten und mittleren Fehlern der Mittelwerte (s. Tab. XXIII und XXIV im Anhang).

Auf den Ordinaten ist die ^{204}Tl -Konzentration in Ipm/ml, auf den Abszissen die Zeit in Minuten aufgetragen.

3.2.7. Sekretion von ^{204}Tl im Jejunum narkotisierter Ratten in Gegenwart von Berliner Blau.

Der Zweck dieser Versuchsreihe sollte darin bestehen, festzustellen, ob die Sekretion von Thallium in Gegenwart von Berliner Blau im Vergleich zu Kontrollversuchen gesteigert werden kann. Dabei wurde davon ausgegangen, daß die sezernierten Tl^+ -Ionen im Austausch gegen die im Berliner Blau vorhandenen K^+ -Ionen fest gebunden werden und somit für die Rückresorption nicht mehr zur Verfügung stehen. Zur Durchführung dieses Experimentes erschien das Jejunum aufgrund seiner großen Sekretionsleistung als besonders geeignet. Außerdem kommt es hier während des Sekretionsverlaufes verhältnismäßig rasch zu einem Gleichgewicht (s. Abb. 15), das durch die Bindung von Tl^+ -Ionen an Berliner Blau so geändert werden sollte, daß weitere Tl^+ -Ionen zur Lumen-seite nachfließen können. Zu Versuchsbeginn wurde den Tieren $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ mit einer Dosis von $0,37 \times 10^{-6}$ Mol Tl pro kg Körpergewicht appliziert und die Jejunumsegmente mittels der Pendeldurchströmung perfundiert. Die Ergebnisse sind in der Tabelle XXV aufgezeichnet und in der Abbildung 26 dargestellt.

Am Versuchsende beträgt die sezernierte Menge an ^{204}Tl 0,56 % der anfangs gegebenen Dosis und unterscheidet sich damit statistisch signifikant von dem Kontrollversuch, in dem 0,37 % gefunden worden ist.

jejunum

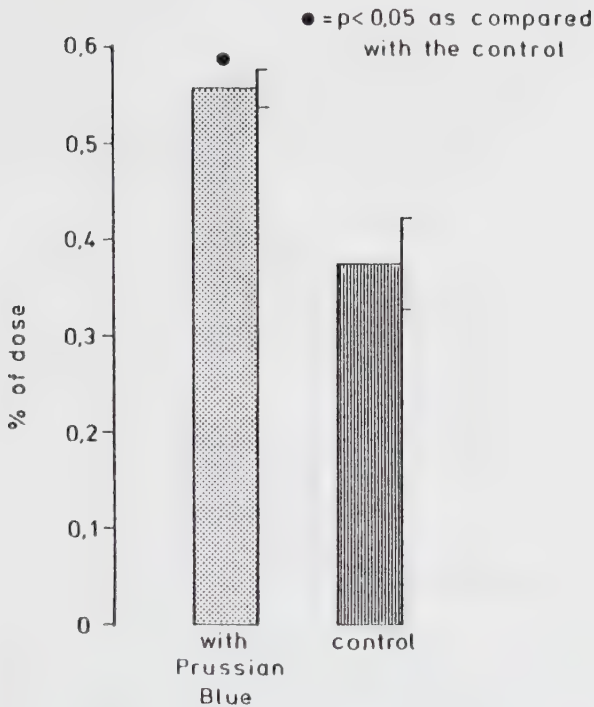


Abb. 20

Sekretion von ^{204}Tl im Jejunum narkotisierter Ratten in Gegenwart von Berliner Blau.

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C ; Versuchsdauer: 1 Std.

$^{204}\text{Tl}-(\text{Ti}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn mit einer Dosis von $0,37 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG i.v. appliziert, entsprechend $7,4 \cdot 10^6$ lpm/100 g KG. In der Durchströmungsflüssigkeit waren 0,1 g Berliner Blau-Granulat enthalten. Die insgesamt sezernierte Menge an ^{204}Tl ist in % der Dosis angegeben.

Die Säulen entsprechen Mittelwerten aus 7 Einzelwerten mit Angabe der mittleren Fehler der Mittelwerte (s. Tab. XXV im Anhang).

4. Diskussion

Die Resultate, die bei der experimentellen Untersuchung der Sekretion von Thallium am Darm der Ratte *in vitro* und *in vivo* erarbeitet worden sind, bedürfen in dreierlei Hinsicht der Erläuterung:

- 1.) Welche Schlußfolgerungen lassen sich im Hinblick auf den Mechanismus des Transfers von Thallium durch die Darmwand ziehen?
- 2.) Wo ist der Ort der Thallium-Sekretion im Magen-Darm-Trakt?
- 3.) Welche Schlußfolgerungen ergeben sich für das therapeutische Vorgehen bei Thallium-Vergiftungen?

4.1. Welche Schlußfolgerungen lassen sich im Hinblick auf den Mechanismus des Transfers von Thallium durch die Darmwand ziehen?

Thallium wird nicht nur aus dem Darmtrakt im Vergleich mit anderen Schwermetallen überraschend gut resorbiert (23), es wird auch in den Dünn- und Dickdarm gegen einen Konzentrationsgradienten sezerniert (s. Abb. 18 u. 19). Deshalb liegt die Frage nahe, ob der Sekretion von Tl^{+} -Ionen aus dem Blut ins Darmlumen ein aktiver, stoffwechselabhängiger Transport zugrunde liegt. Diese Frage soll im folgenden in erster Linie vor dem Hintergrund der *in vitro*, an nicht durchbluteten Darmsegmenten durchgeführten Untersuchungen diskutiert werden. Zuvor bedarf es jedoch einiger methodisch kritischer Erläuterungen.

4.1.1. Methodisch kritische Vorbemerkungen

Die *in vitro* Versuche wurden an Dünndarmsegmenten (Jejunum) und Ileum) sowie an Colonsegmenten (Colon descendens) durchgeführt. Beide Darmabschnitte wurden in unterschiedlichen Präparaten in den Versuch genommen.

- a) Dünndarmpräparate: Im Unterschied zu den Colonsegmenten enthalten die Dünndarmsegmente alle physiologischen Schichtungen der Darmwand: Mucosaepithel, submucöses Bindegewebe, Ring- und Längsmuskulatur, Serosa.
- b) Colonpräparate: Sie bestehen lediglich aus dem Mucosaepithel und dem anliegenden submucösen Bindegewebe. Die Ring- und Längsmuskulatur ist entfernt.

Die Darmsegmente wurden entweder evertiert zum Studium der Thallium-Bewegung in Richtung der Resorption ($M \rightarrow S$) oder nicht evertiert zum Studium der Thallium-Bewegung in Richtung der Sekretion ($S \rightarrow M$) benutzt. Diese Versuchsanordnung wurde deshalb gewählt, damit auch kleine Konzentrationsänderungen im inneren kleinen Volumen der Darmsäckchen erfaßt werden konnten (s. Abb. 21).

Mit den Darmpräparaten wurden zwei Typen von Versuchen durchgeführt:

- 1.) Die Messung des Tl^{+} -Netto-Fluxes; dabei wurde ^{204}Tl -(Tl_2SO_4) jeweils nur auf einer Seite der Präparate angeboten und der Durchtritt der ^{204}Tl -Aktivität durch die Darmwand auf die andere Seite sowie der Gehalt im

Gewebe gemessen. Derartige Versuche wurden für die Bestimmung der Netto-Fluxe von der Mucosa- zur Serosaseite und in umgekehrter Richtung an Jejunum-, Ileum- und Colonsegmenten durchgeführt.

- 2.) Messung der Tl^+ -Netto-Verschiebung im Gleichgewicht; dabei wurde $^{204}Tl-(Tl_2SO_4)$ auf der Mucosa- und der Serosaseite der Präparate in gleicher Konzentration angeboten. Am Versuchsende wurde die ^{204}Tl -Konzentration in der Flüssigkeit auf der Mucosa- bzw. Serosaseite sowie der ^{204}Tl -Gehalt im Gewebe gemessen.

Es liegt auf der Hand, daß die Aussagekraft der beiden Versuchstypen unterschiedlich ist. So läßt der Versuch des zweiten Typs keinerlei Rückschlüsse auf Netto-Fluxe von Tl^+ -Ionen von der Serosa- zur Mucosaseite bzw. in entgegengesetzter Richtung zu. Die Resultate dieser Versuche spiegeln lediglich die Bilanz aus beiden Fluxen wieder.

Besondere Zurückhaltung ist bei der Interpretation der ^{204}Tl -Gehalte des Darmgewebes geboten. Bei einer vergleichenden Interpretation des ^{204}Tl -Gehaltes des Jejunum- und Colongewebes müssen die unterschiedlichen Versuchsanordnungen berücksichtigt werden. Im Colon spiegelt der ^{204}Tl -Gehalt in erster Linie den der Epithelzellen wieder. Quantitativ fallen die zellulären Elemente in dem anliegenden submucösen Bindegewebe nicht ins Gewicht. Der Dünndarm enthält dagegen neben dem Mucosaepithel und dem Bindegewebe noch die Ring- und Längsmuskulatur, die etwa die Hälfte des Feuchtgewichtes des Darmpräparates ausmacht (8).

4.1.2. Der Transfermechanismus für Tl^{+} -Ionen

Die Messung der Netto-Fluxe hat gezeigt, daß am Dünn- und Dickdarm Tl^{+} -Ionen bevorzugt von der Serosa- zur Mucosa-seite bewegt werden. Die Bilanz der beiden entgegengesetzten Netto-Fluxe ergibt eine Netto-Verschiebung von Tl^{+} -Ionen in das Darmlumen hinein. Dabei erscheint die sekretorische Aktivität des Colonpräparates gegenüber derjenigen des Jejunums als überlegen. Es wäre jedoch voreilig, daraus den Schluß zu ziehen, daß die Saumzellen des Colons über einen aktiveren Sekretionsmechanismus für Tl^{+} -Ionen verfügen als die des Jejunums. Die Gründe, die dagegen sprechen, werden weiter unten im Zusammenhang mit der Frage des Ortes der Sekretion von Tl^{+} -Ionen im Magen-Darm-Trakt eingehend erörtert.

Wird radioaktiv markiertes $^{204}Tl-(Tl_2SO_4)$ auf beiden Seiten des Colonpräparates in gleicher Konzentration angeboten, bildet sich - entsprechend der Erwartung - durch die bevorzugte Transferrichtung von der Serosa- zur Mucosaseite ein Konzentrationsgradient zwischen der Mucosa- und Serosaseite aus. Am Versuchsende ist die ^{204}Tl -Konzentration auf der Mucosaseite mehr als doppelt so groß wie auf der Serosaseite.

Wird die Temperatur des Organbades auf Werte $< 25^{\circ}C$ gesenkt, dann verliert das Colonpräparat in vitro die Fähigkeit, den Konzentrationsgradienten für Tl^{+} -Ionen zwischen der Mucosa- und Serosaseite aufzubauen. Die letzte Beobachtung legt den Verdacht nahe, daß es sich bei dem Sekretionsvorgang nicht um eine einfache Diffusion handeln kann. Es muß deshalb die Frage

geprüft werden, ob Tl^+ -Ionen aktiv, d.h. stoffwechselabhängig durch die Darmwand transportiert werden. Die Kriterien für aktive Transportprozesse sind ursprünglich von Ussing (45, 41) formuliert worden: ein Transport ist dann aktiv, wenn er gegen einen elektrochemischen Gradienten verläuft. Mit a.W. heißt das, daß im vorliegenden Fall, in dem die Errichtung eines Konzentrationsgradienten beim Transport experimentell erwiesen ist, die Frage geprüft werden muß, ob der Transport auch gegen den transmuralen elektrischen Gradienten der Darmpräparate erfolgt.

Es ist bekannt, daß das Darmlumen gegenüber dem Blut elektro-negativ geladen ist (36). Im Jejunum wird gewöhnlich ein mittleres Potential von 4 mV (Lumen elektronegativ gegenüber Blut) und im Colon bis zu 40 mV (Lumen elektronegativ gegenüber Blut) gemessen. Die Prüfung der Fluxes für Tl^+ -Ionen von der Mucosa- zur Serosaseite und in der umgekehrten Richtung ergeben am Colonpräparat der Ratte in einer modifizierten Ussing-Kammer (s. Abb. 22), daß der normalerweise errichtete elektrische Gradient zwischen der Serosa- und der Mucosaseite als treibende Kraft für die Thallium-Bewegung völlig ausreicht. Das transmurale, elektrische Potential am Darm ist im wesentlichen die Folge eines aktiven Natrium-Transportes (36). Demzufolge ist die Thallium-Sekretion in den Darm, ähnlich wie die von K^+ -Ionen (14) als ein Natrium-Transport, der in der Gegenrichtung verläuft, gekoppelter Transport zu betrachten. Die Sekretion von Tl^+ -Ionen ist insoweit vom Stoffwechsel abhängig, als es der Natrium-Transport ist.

Diese Interpretation ergibt sich auf der Basis der in vitro Versuche. Es sei jedoch schon hier darauf hingewiesen, daß sich in vivo, am durchbluteten Darm, vor allem das Jejunum durch eine besondere Sekretionsleistung auszeichnet. Nimmt man an, daß der transmurale elektrische Gradient zwischen Blut und Darmlumen die treibende Kraft für die Sekretion der Tl^{+} -Ionen ist, dann wäre zu erwarten, daß die Sekretion gerade in den Abschnitten des Darmtraktes besonders groß ist, in denen ein besonders hohes transmurales Potential existiert: im Colon, aber auch im Magen (4). Die Ursache für die Diskrepanz zwischen der theoretischen Erwartung und den experimentellen Befunden in vitro und in vivo ist vorläufig unbekannt. Zur weiteren Klärung dieser Frage müssen zunächst die unidirektionalen Flüsse für Tl^{+} -Ionen an den Zellen des Mucosaepithels der verschiedenen Abschnitte des Gastrointestinal-Traktes geprüft werden.

Tl^{+} -Ionen werden im Mucosaepithel angereichert. Das ist besonders deutlich bei den Colonpräparaten zu sehen, deren Muskelschichten entfernt worden sind. Im Gegensatz dazu ist es bei den Dünndarmpräparaten sehr wahrscheinlich, daß wenigstens ein Teil der ^{204}Tl -Aktivität auf die Schichten der Ring- und Längsmuskulatur entfällt. Vergleicht man die ^{204}Tl -Aktivität pro g Colonpräparat (Feuchtgewicht) mit derjenigen pro ml Inkubationsflüssigkeit, dann ergibt sich bei einem Angebot von ^{204}Tl auf der Mucosaseite eine 16-fache Anreicherung und bei einem Angebot von ^{204}Tl auf der Serosaseite eine 38-fache Anreicherung im Gewebe. Die quantitativ höhere Aufnah-

mequote von Radioaktivität bei einem Angebot von ^{204}Tl auf der Serosaseite wurde prinzipiell auch an Jejunum- und Ileumsegmenten beobachtet. Bei beiden Segmenten ist jedoch die Anreicherung von Tl^+ -Ionen nicht so hoch wie im Colongewebe; sie beträgt pro g Gewebe (Feuchtgewicht) im Vergleich mit der ^{204}Tl -Konzentration pro ml Inkubationsflüssigkeit das 14-Fache für das Jejunum und das 10-Fache für das Ileum.

Am Colon erweist sich die Fähigkeit des Gewebes, Tl^+ -Ionen zu akkumulieren als unempfindlich gegen die Senkung der Inkubationstemperatur. Während unterhalb von 25°C für Tl^+ -Ionen kein Konzentrationsgradient zwischen der Mucosa- und Serosaseite mehr errichtet wird, bleibt die Fähigkeit des Gewebes Tl^+ -Ionen zu akkumulieren, erhalten. Dagegen sinkt der Tl^+ -Gehalt des Gewebes nach der Senkung der Badtemperatur auf 15°C im Jejunum um 40 % ab. Es ist angesichts der intakten histologischen Schichten des Jejunumsegmentes jedoch nicht zu entscheiden, welcher Anteil der ^{204}Tl -Aktivität auf die Mucosa entfällt.

Die Akkumulation von Tl^+ -Ionen im Gewebe ist nicht nur quantitativ sehr viel größer als der Transfer von Tl^+ -Ionen durch die Darmwand im Sinne der Sekretion, die Akkumulation ist auch der schnellere Vorgang, wie die Versuche in vitro eindeutig belegen. Bei den Versuchen, in denen ^{204}Tl -Radioaktivität auf beiden Seiten der Darmpräparate zugesetzt wurde, nimmt die ^{204}Tl -Aktivität in der Flüssigkeit auf der Mucosaseite zunächst einmal ab, um erst nach einer Stunde die ur-

sprüngliche Ausgangskonzentration zu erreichen und dann innerhalb der zweiten Stunde auf Werte oberhalb der Ausgangskonzentration anzusteigen. Besondere Aufmerksamkeit verdienen die in vivo-Versuche, in denen Thallium intravenös angeboten und die Sekretion ins Darmlumen geprüft wurde. Dabei hat sich ergeben, daß die Höhe der Plasmakonzentration an ^{204}Tl nicht ausschlaggebend für den Umfang der Sekretion ins Darmlumen ist. Daraus kann geschlossen werden, daß die Sekretion von Tl^+ -Ionen in erster Linie aus dem in den Mucosazellen akkumulierten Anteil entstammen muß.

Die Interpretation der Thallium-Sekretion als einen an den in Gegenrichtung erfolgenden aktiven Natrium-Transport gekoppelten Vorgang, besagt keineswegs, daß es sich bei der Bewegung der Tl^+ -Ionen um eine freie Diffusion handeln muß. Es ist nicht auszuschließen, daß Tl^+ -Ionen auf dem Weg durch das Mucosaepithel Carrier benutzen, d.h. daß es sich bei der Bewegung der Tl^+ -Ionen um eine sogenannte erleichterte Diffusion (facilitated diffusion) handelt. Dafür spricht nämlich, daß mit K^+ -Ionen eine Art Gegentransport erzeugt werden kann. Wenn die Konzentration der K^+ -Ionen auf der Mucosaseite des Colonpräparates gesteigert wird (s. Abb. 8), dann führt das zu einer vermehrten Sekretion von Tl^+ -Ionen. Methodisch kritisch ist einschränkend zu bedenken, daß es sich bei dieser Versuchsanordnung nicht um die Messung von unidirektionalen Fluxen gehandelt hat, sondern lediglich um die Messung der Netto-Verschiebung von Tl^+ -Ionen zwischen

der Serosa- und Mucosaseite, wobei auf beiden Seiten des Darmpräparates die gleiche Tl^{+} -Konzentration angeboten worden ist.

Umgekehrt ist die Steigerung der K^{+} -Konzentration auf der Serosaseite des Colonpräparates von einer Hemmung der Netto-Bewegung von ^{204}Tl zwischen der Serosa- und der Mucosaseite gefolgt. Die Ursache für diese offensichtliche Anisotropie der Colon-Mucosa gegenüber K^{+} -Ionen im Hinblick auf die Sekretion von Tl^{+} -Ionen ist unbekannt. Nähere Aufschlüsse können beim Studium der unidirektionalen Tl^{+} -Fluxe in Gegenwart steigender K^{+} -Konzentrationen erwartet werden.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß bei der Steigerung der K^{+} -Konzentration auf der Serosaseite der Gehalt des Gewebes an ^{204}Tl -Aktivität bis auf geringe Reste erniedrigt werden kann. Im Gegensatz dazu sinkt der ^{204}Tl -Gehalt im Gewebe bei der höchsten auf der Mucosaseite angebotenen K^{+} -Konzentration, die dem Ersatz der Hälfte der Na^{+} -Konzentration durch K^{+} -Ionen entspricht, nur um ca. 15 % ab. Auch hier müssen unidirektionale Ionen-Fluxe gemessen werden, ehe die Frage erörtert werden kann, ob der offensichtliche Gegentransport von Tl^{+} -Ionen aus dem zellulären Kompartiment gespeist wurde, das in Gegenwart von K^{+} -Ionen verringert wird.

Die Ergebnisse lassen sich plausibel erklären, wenn man zunächst davon ausgeht, daß auch die Saumzellen des Mucosa-epithels wie andere Zellen, z.B. Erythrozyten (15, 37) oder Muskelzellen (29) Tl^{+} -Ionen wie K^{+} -Ionen aufnehmen und akkumulieren. Mullins und Moore (29) haben die biologische Ähnlichkeit der Tl^{+} -Ionen mit derjenigen der K^{+} -Ionen auf

ihre physikochemischen Eigenschaften zurückgeführt; so sind beispielsweise die Kristallradien der beiden Ionen sehr ähnlich (32), so daß sich leicht Interferenzen der beiden Ionen bei der Konkurrenz um die Bindungsstellen an einem hypothetischen Carrier erklären lassen. $\text{Tl}^+ - \text{K}^+$ -Interaktionen sind für die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -aktivierbare ATPase bekannt (38). Tl^+ -Ionen können auch im Hinblick auf die Funktion biologischer Strukturen K^+ -Ionen ersetzen: das ist für den Herzmuskel und den musculus rectus abdominis des Frosches beschrieben (35).

Wenn man eine erleichterte Diffusion als Transfermechanismus bei der Sekretion von Tl^+ -Ionen diskutiert, dann ist zu erwarten, daß mit steigender Tl^+ -Konzentration die Sekretionskapazität des Mucosaepithels abnimmt. So weit die Untersuchungen, bei denen auf beiden Seiten der Darmpräparate Tl in steigenden Konzentrationen angeboten wurde, einen Rückschluß zulassen, ist das in einem Konzentrationsbereich von $10^{-9} - 10^{-4}$ M für das Jejunum nicht zu beobachten. Dagegen nimmt am Colon mit steigender Tl^+ -Konzentration sowohl die Sekretionsleistung für Tl^+ -Ionen wie der Gehalt im Gewebe ab. Bei einer Konzentration von 5×10^{-5} M wird zwischen der Mucosa- und Serosaseite am Colonpräparat kein Konzentrationsgradient für Tl^+ -Ionen mehr errichtet. Der Gehalt an Thallium im Gewebe ist im Vergleich mit der niedrigsten geprüften Konzentration (2×10^{-7} M; s. Abb. 5) um rund 45 % erniedrigt. Diese Konzentrationsabhängigkeit der Thallium-Sekretion kann indes keineswegs als Ausdruck eines sättigbaren Transfer-

mechanismus interpretiert werden. Vielmehr ist zu beachten, daß mit steigender TI^+ -Konzentration die physiologische Transportleistung des Colonpräparates abgenommen hat: auf der Mucosaseite steigt die Konzentration von Na^+ -Ionen an, die der K^+ -Ionen fällt ab (s. Tab. VI). Die physiologischen Leistungen des Colonpräparates bestehen darin, daß Natrium-Ionen resorbiert werden und K^+ -Ionen in das Darmlumen sezerniert werden (11, 34). TI^+ -Konzentrationen $> 10^{-5}$ M haben offensichtlich toxische Wirkungen auf die Transportleistung des Colonpräparates. Möglicherweise läßt sich der toxischen Wirkungen der TI^+ -Ionen wegen die Frage, ob bei steigender TI^+ -Konzentration die Sekretionskapazität limitiert ist, überhaupt nicht endgültig klären.

Faßt man die Ergebnisse der in vitro Versuche zum Studium der Natur des Sekretionsmechanismus für TI^+ -Ionen am Dünn- und Dickdarm zusammen, so ergibt sich folgendes Bild: bei dem Sekretionsvorgang von TI^+ -Ionen von der Serosaseite durch die Darmwand auf die Mucosaseite handelt es sich um einen offensichtlich an den aktiven Natriumtransport in der Gegenrichtung gekoppelten Transportvorgang. Es gibt keine Anzeichen dafür, daß außer dem elektrischen Gradienten zwischen der Mucosa- und Serosaseite eine weitere Energiequelle als treibende Kraft benötigt wird. Es besteht hohe Wahrscheinlichkeit dafür, daß die TI^+ -Ionen nicht frei durch das Mucosaepithel diffundieren, sondern daß der Transfer als erleichterte Diffusion vor sich geht: viel spricht dafür, daß TI^+ -Ionen die gleichen Carrier benutzen wie die ihnen physikalisch-chemisch sehr ähnlichen K^+ -Ionen.

4.2. Wo ist der Ort der Thallium-Sekretion im Magen-Darm-Trakt?

Die Tatsache, daß Tl^{+} -Ionen in den Magen-Darm-Trakt ausgeschieden werden, ist lange bekannt (13). Dabei wurde angenommen, daß Tl^{+} -Ionen zwar aus dem Blut in den Magensaft gelangen, der Hauptteil des Thalliums aber über die Galle sezerniert wird. Der Grund für diese Annahme ist der sprunghafte Anstieg des Thallium-Gehaltes im oberen Duodenum. Die erneute Steigerung der Tl^{+} -Konzentration im Enddarm wurde mit der Eindickung der Faeces durch den in diesen Darmabschnitten erfolgenden Wasserentzug interpretiert. Die Möglichkeit der zusätzlichen Sekretion von Tl^{+} -Ionen durch die Galle kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der eigenen Untersuchungen ist jedoch anzunehmen, daß der Anstieg der Tl^{+} -Konzentration im Duodenum wenigstens zum Teil auf die sekretorische Aktivität der Darm-Mucosa zurückzuführen ist.

Die Ausscheidung von Tl^{+} -Ionen in den Magen-Darm-Trakt wurde in der Folge wiederholt bestätigt (43, 25, 4). Die Ausschleusung von Tl^{+} -Ionen durch den Magen-Darm-Trakt wurde aufgrund der Überlegung vorgenommen, bereits eingenommenes Thallium durch Überführung in schwerlösliche und deshalb schlecht resorbierbare Komplexverbindungen vor der Aufnahme in den Organismus zu bewahren (19). Bei der Anwendung dieses Verfahrens hat sich gezeigt, daß über die Verhinderung der

Resorption von bereits im Magen-Darm-Trakt befindlicher Anteile hinaus Thallium über den Darm ausgeschieden werden kann. Es ist jedoch unbekannt gewesen, in welchen Abschnitten Thallium in den Magen-Darm-Trakt sezerniert wird.

Die Untersuchungen zur Klärung der Frage, wo Thallium sezerniert wird, wurden an durchbluteten Abschnitten des Magen-Darm-Traktes bei narkotisierten Ratten durchgeführt. Die Versuchsanordnung der Wahl für derartige Versuche ist die luminale Durchströmung von Abschnitten des Gastrointestinal-Traktes, die eine Verfälschung der Resultate durch die Effekte der sog. "unstirred layer" minimiert. Um die Durchströmungsvolumina so gering wie möglich zu halten, damit nämlich auch sehr kleine Konzentrationsdifferenzen erfaßt werden können, erschien die herkömmliche Durchströmung der Segmente mit einer Pumpe, Vorrats- und Wärmegefäßen etc. nicht geeignet. Die eigens für diese Versuche entwickelte Pendeldurchströmung erlaubt die Perfusion distinkter Abschnitte des Darmtraktes mit sehr kleinen Volumina. Diese betrugen für den Magen 3 ml und für die Dünndarm- und Colonsegmente jeweils 5 bzw. 4 ml.

4.2.1. Methodisch kritische Vorbemerkungen

Die Leistungsfähigkeit kann anhand der Sekretion und Resorption von Flüssigkeit beurteilt werden (s. Abb. 13). Für den Magen der Ratte sind uns Daten der Flüssigkeitssekretion nicht bekannt. Deshalb können die mit der Pendeldurchströmung erzielten Werte für die Sekretion nicht mit

Daten aus der Literatur verglichen werden. Qualitativ zeigt sich jedoch, daß eine Flüssigkeitssekretion von 0,27 ml in der Stunde erfolgt. Für das Jejunum und Colon descendens ergibt sich eine Flüssigkeitsresorption, die am Jejunum 0,05 ml pro cm und Stunde und am Colon 0,047 ml pro cm und Stunde beträgt. Diese Resorptionsraten sind etwas niedriger als diejenigen, die mit abgebundenen Schlingen bei Ratten erzielt worden sind (9, 10): Jejunum 0,1 bis 0,13 ml pro cm und Stunde; Colon 0,09 bis 0,12 ml pro cm und Stunde. Bei diesem Vergleich ist zu berücksichtigen, daß die Ratten bei den hier durchgeführten Versuchen einem weit größeren operativen Eingriff ausgesetzt waren als diejenigen, bei denen jeweils eine Darmschlinge abgebunden und anschließend das Abdomen wieder verschlossen worden war. Möglicherweise sind die infolge des größeren operativen Eingriffes verursachten stärkeren Wasser- und Elektrolytverluste die Ursache für die geringere Resorptionsleistung.

Die weitere Versuchsanordnung konnte einfach gestaltet werden, weil die Dauerinfusion von Tl^{+} -Ionen unterbleiben konnte. Die Tl^{+} -Sekretion in den Magen-Darm-Trakt erwies sich als unabhängig von einer gleichmäßigen Konzentration von Tl^{+} -Ionen im Plasma. Diese Beobachtung ist wichtig, denn sie besagt, daß die sezernierten Tl^{+} -Ionen nicht primär aus dem Plasma stammen, sondern offensichtlich aus dem unmittelbar nach der intravenösen Injektion in das Mucosaepithel aufgenommenen Anteil. Die Abbindung der Nierenstiele hat bei der Thallium-Dosis von $1,85 \times 10^{-8}$ Mol Tl pro kg Körper-

gewicht und der kurzen Versuchsdauer von 1 Stunde keine Auswirkung auf den Verlauf der ^{204}Tl -Konzentration im Plasma (s. Abb. 10).

4.2.2. Die Orte der Thallium-Sekretion im Magen-Darm-Trakt

Die Resultate weisen den Dünndarm, offensichtlich seiner ganzen Länge von Jejunum bis zum Ileum, als den Hauptort der Sekretion für Tl^+ -Ionen aus. Am Colon sind zwei Abschnitte zu unterscheiden: das Colon ascendens mit einer sekretorischen Aktivität für Tl^+ -Ionen, die derjenigen des Dünndarmes vergleichbar ist, und das Colon descendens, das, gemessen an der innerhalb einer Stunde sezernierten Thallium-Menge, nur gerade etwa halb so aktiv ist wie der Dünndarm. In den Magen wird bemerkenswert wenig Thallium sezerniert. Im Hinblick auf die in vitro beobachtete hohe sekretorische Aktivität des Colons erscheinen die Ergebnisse, die in vivo mit der Pendeldurchströmung erzielt worden sind, auf den ersten Blick widersprüchlich. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß der in vitro beobachtete Unterschied der sekretorischen Aktivität der beiden Darmabschnitte für Tl^+ -Ionen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen methodischen Unterschied zurückzuführen ist. Die Colonsegmente waren im Unterschied zu den Dünndarmsegmenten von der Ring- und Längsmuskulatur befreit. Bekanntlich werden Tl^+ -Ionen von den Zellen des quergestreiften Muskels (29) und von den roten Blutzellen (15, 38) wie K^+ -Ionen aufgenommen. Es liegt deshalb nahe, daran zu denken, daß am nicht evertierten Dünndarmpräparat

die auf der Serosaseite angebotenen TI^{+} -Ionen auf ihrem Weg von der Serosa- zur Mucosaseite zunächst die Muskelschichten passieren müssen. Dabei wird sicherlich eine nicht unbeträchtliche Menge an TI^{+} -Ionen extrahiert, so daß am basalen Pol der sezernierenden Epithelschicht eine viel geringere Konzentration an TI^{+} -Ionen ankommt als unter den gleichen Bedingungen am Colonpräparat, dessen Muskelschicht entfernt worden war. Aufgrund dieses methodischen Unterschieds ist ein Vergleich der sekretorischen Aktivität der beiden Darmabschnitte in vitro nicht möglich.

Welche Ursachen den Unterschieden in der sekretorischen Aktivität für TI^{+} -Ionen in den einzelnen Abschnitten des Magen-Darm-Traktes zugrunde liegen, ist unbekannt. Die sekretorische Aktivität für TI^{+} -Ionen hängt jedenfalls nicht direkt von der Oberfläche des Epithels ab. Die Oberfläche des Ileums beträgt nämlich pro cm Länge gemessen wenig mehr als die Hälfte derjenigen des Jejunums (31), und dennoch ist die sekretorische Aktivität dieser beiden Abschnitte im geprüften Dosenbereich von $0,37 \times 10^{-6}$ Mol bis $1,85 \times 10^{-6}$ Mol TI pro kg Körpergewicht etwa gleich groß (s. Abb. 15 u. 16). Die Colonoberfläche pro cm Länge macht gerade die Hälfte derjenigen des Jejunums aus (31); dabei besteht kein nennenswerter Unterschied zwischen Colon ascendens und Colon descendens.

Interessant ist die Beobachtung, daß mit steigenden Tl-Dosen die sekretorische Aktivität im Jejunum und Colon descendens zunimmt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß in den geprüften Dosenbereichen von $1,85 \times 10^{-8}$ bis $1,85 \times 10^{-6}$ Mol Tl pro kg Körpergewicht die Sättigung der für die sekretorische Aktivität des Darmsegmentes verantwortlichen Zellen der Mucosa nicht erreicht worden ist. Die höchste geprüfte Dosis entspricht mit 2 mg/kg etwa 1/10 der LD-50 für Tl_2SO_4 bei der Ratte (40). Eine Steigerung der Thallium-Dosis über $1,85 \times 10^{-6}$ Mol Tl pro kg KG hinaus war nicht möglich; die nächste höhere Dosis ($0,37 \times 10^{-5}$ Mol) verursachte eine Hämolyse des Blutes.

Für das Ileum und das Colon ascendens liegen Untersuchungen nur für die beiden höchsten geprüften Konzentrationen vor. Hier zeigt sich bei Berücksichtigung der Streuung der Resultate in beiden Dosen kein nennenswerter Unterschied der sekretorischen Aktivität. Zur Beurteilung der Dosen-Abhängigkeit der Sekretion von Tl^+ -Ionen in diesen beiden Darmabschnitten ist die Untersuchung des gesamten Dosenbereiches nötig.

Das Ergebnis, daß der Dünndarm als der Hauptort für die Sekretion von Tl^+ -Ionen zu betrachten ist, steht im Widerspruch zu der Erwartung, daß Tl^+ -Ionen gerade dort sezerniert werden sollten, wo auch K^+ -Ionen in das Darmlumen abgegeben werden, nämlich im Magen und im Colon (11, 17). Auch hier ist zu bedenken, daß möglicherweise die in den sezernierenden Zellen erzielten Tl^+ -Konzentrationen nie groß genug waren, um mit den dort vorhandenen K^+ -Ionen um die Bindestelle am

Carrier konkurrieren zu können. Diese Interpretation wird dadurch unterstützt, daß im Colon descendens - nicht aber im Magen - mit steigenden Thallium-Dosen die Sekretion zugenommen hat. Es ist denkbar, daß im Magen angesichts der bekannten hohen sekretorischen Aktivität für K^+ -Ionen die Tl^+ -Konzentration sehr viel höher sein muß als beispielsweise in der Mucosa des Dünndarms oder des Colons, ehe eine nennenswerte Tl^+ -Sekretion meßbar wird.

4.3. Die Thallium-Vergiftung und die Detoxifikation über den Darm.

4.3.1. Das Vergiftungsbild

Unmittelbar nach der Einnahme des Giftes kann es zum Erbrechen kommen. Danach folgt ein symptomfreies Intervall, das, abhängig von der eingenommenen Giftmenge, 2 - 4 Tage andauern kann. Dann folgen die Zeichen einer schweren gastro-intestinalen Erkrankung, die in den folgenden 2 - 3 Tagen von einer Polyneuropathie abgelöst wird. Periphere und zentrale Lähmungen sind schließlich schicksalsbestimmend.

Der Mechanismus der toxikologischen Wirkungen in den einzelnen Organen ist unbekannt. Die bei der Vergiftung ablaufende Symptomatik, die oft zu beobachtenden Leber-, Herz- und Nierenschäden ähneln im gewissen Grade dem Vergiftungsbild mit Schwermetallen.

4.3.2. Die Behandlung der Vergiftung

Es wurde früh erkannt, daß das symptomfreie Intervall zwischen der Einnahme des Giftes und dem Beginn der neuralen Degenerationserscheinungen für den Vergifteten eine therapeutische Chance darstellt. Noch zu Beginn der fünfziger Jahre waren die therapeutischen Erfolge gering. Die Maßnahmen beschränkten sich auf die übliche unspezifische Vergiftungsbehandlung, die man dann anwenden kann, wenn der Vergiftete unmittelbar nach der Intoxikation zur Behandlung gelangt: Magenspülung, Überführung noch nicht resorbierter Anteile des Giftes in schwerlösliche Verbindungen. Dabei kann Thallium durch Natrium-Jodid in schwerlösliches Thallium-Jodid, durch stabilisierten Schwefelwasserstoff in unlösliche Thallium-Sulfide übergeführt werden. Eine ähnliche Wirkung haben Thiozethamid, Thiosulfat oder Cysteamin. Die Ausschleusung bereits resorbierten Thalliums erwies sich als wenig wirksam: sie wurde mit Ca-Na-EDTA und Dithiocarb vorgenommen. Mit dem letzteren gelang es tatsächlich, vermehrt Thallium aus dem Organismus auszuschleusen. Damit war aber eine Umverteilung von Thallium im Organismus und eine Verstärkung der zentral nervösen Symptomatik der Vergiftung verbunden; Todesfälle sind vorgekommen (28).

Eine Verbesserung der therapeutischen Maßnahmen ließ die Beobachtung erwarten, daß die Clearance von Thallium über die Nieren durch Kalium-Gaben im Tierexperiment gesteigert werden konnte (16). Die Maßnahme stößt aber alsbald an die Grenze des therapeutisch Möglichen, weil die Zufuhr von K^+

Ionen begrenzt ist und die Ausschleusung von Tl^+ -Ionen mit dem Urin an eine intakte Nierenfunktion gebunden ist. Das ist im Vergiftungsfall nicht immer gewährleistet. Möglicherweise ergibt der Einsatz der forcierten Diurese eine Besserung der Resultate. Das wird aufgrund tierexperimenteller Studien erwartet (22). Die Gefahr der besonderen Belastung der Niere mit Thallium ist dabei aber keineswegs ausgeschlossen.

Nach der Beobachtung, daß radioaktiv markiertes ^{137}Cs besonders wirkungsvoll über den Magen-Darm-Trakt ausgeschleust werden kann, wenn es dort in eine schwerlösliche komplexe Verbindung, nämlich Eisen(III)hexacyanoferrat(II) (Berliner Blau) im Austausch gegen K^+ -Ionen eingebaut werden kann (3), wurde die Verwendung von Berliner Blau zur Entgiftung von Thallium über den Darm vorgeschlagen.

Die theoretische Extrapolation, daß Berliner Blau auch zur Entgiftung anderer, dem K^+ physikochemisch ähnlichen Ionen geeignet sein sollte, erwies sich als tragfähig: die ersten tierexperimentellen Untersuchungen mit Tl^+ -Ionen, deren Radius demjenigen der K^+ -Ionen ähnlich ist (32), erwiesen sich als vielversprechend (19). Die Interpretation der Befunde lief zunächst darauf hinaus, daß mit Berliner Blau vor allem noch nicht resorbierte Anteile von Thallium im Darm vor der Resorption bewahrt werden können. Die Beobachtung, daß die Thallium-Ausscheidung über die Faeces bis zu 20 Tagen anhält, also über einen Zeitraum hinaus, zu dem keine nennenswerten Mengen nicht resorbierten Thalliums im Magen-Darm-Trakt über-

haupt noch zu erwarten sind, hat zu der Annahme geführt, daß Thallium entweder über einen enterohepatischen oder enterosystemischen Kreislauf in den Darm ausgeschleust wird. Die therapeutischen Erfolge der Behandlung mit Berliner Blau erwiesen sich allen bisher durchgeführten Behandlungsmaßnahmen als überlegen (20, 42).

4.3.3. Schlußfolgerungen

Das Therapieexperiment mit Berliner Blau in der hier vorgestellten Versuchsanordnung der Pendeldurchströmung hat das therapeutische Prinzip bestätigt: Eisen(III)hexacyanoferrat(II) bindet Tl^+ -Ionen und verhindert deren Reabsorption im Darmtrakt. Auf diese Weise wird die enterosystemische Rezirkulation der Tl^+ -Ionen unterbunden. Dieser Mechanismus zeigt gleichzeitig die Limitation der Maßnahme im Hinblick auf die Detoxifikation an. Es kann nur das Thallium erreicht werden, das in der Mucosa des Darmes sezerniert wird. Die Therapie muß m.a.W. so früh wie möglich einsetzen, um einen ständigen Abfluß des Thalliums in das Darmlumen zu gewährleisten und auf diese Weise die Möglichkeit, daß Thallium in anderen, lebenswichtigen Geweben, z.B. im Nervengewebe, akkumuliert wird, zu minimieren. Gleichzeitig ist festzuhalten, daß die Therapie über längere Zeiträume fortgesetzt werden muß bis feststeht, daß keine nervalen Degenerationserscheinungen nach einer Vergiftung auftreten. Es scheint dabei unerheblich zu sein, daß mit den therapeutischen Maßnahmen nur Bruchteile der eingenommenen Thallium-Dosis ausgeschleust

werden können (42). Die therapeutische Wirkung von Berliner Blau scheint demnach darin zu liegen, daß entweder sehr hohe und/oder lang andauernde hohe Konzentrationen von Tl^+ -Ionen in den Körperflüssigkeiten verhindert werden. Es ist auffallend, daß im akuten Versuch der Thallium-Gehalt im Gehirn im Vergleich mit demjenigen anderer Organe sehr gering ist (20, 22, 24, 27). Außerdem ist es bemerkenswert, daß die schicksalsbestimmenden nervalen Degenerationserscheinungen erst im späteren Verlauf der Vergiftung auftreten. Das läßt den Schluß zu, daß Tl^+ -Ionen entweder 1.) erst spät (33) und/oder nach hohen Dosen Zugang zu den empfindlichen nervalen Geweben haben, u.U. im Rahmen einer Umverteilung im Organismus, oder 2.) erst die längere Verweildauer von Tl^+ -Ionen in den besonders empfindlichen Geweben die Degeneration nach sich zieht. In beiden Fällen sollte die frühzeitige Drainage der Tl^+ -Ionen nach außen eine wesentliche Hilfe zur Verhinderung der toxischen Auswirkungen haben.

Die Verträglichkeit des Berliner Blaus scheint gut zu sein (7, 20, 42).

Tab.

Theoretische Möglichkeiten der Zersetzung von Eisen(III)-hexacyanoferrat(II) im Organismus (7)

- 1.) $[Fe^{(III)}Fe^{(II)}(CN)_6]^- \rightarrow Fe^{3+} + [Fe^{(II)}(CN)_6]^{4-}$
- 2.) $[Fe^{(II)}(CN)_6]^{4-} \rightarrow Fe^{2+} + 6CN^-$
- 3.) $[Fe^{(II)}(CN)_6]^{4-} + H_2O \rightarrow [Fe^{(II)}(CN)_5H_2O]^{3-} + CN^-$

Von den unter 1.) bis 3.) aufgezeichneten Möglichkeiten der Zersetzung des Berliner Blaus im Organismus scheint nur die unter 1.) aufgeführte in nennenswertem Umfang eine Rolle zu spielen. Dabei beträgt die Liberierung von dreiwertigem Eisen im Magen-Darm-Trakt, soweit es in Tierversuchen ermittelt werden konnte, weniger als 10 %. Eine Bildung von CN^- -Ionen ist bislang weder im Tierexperiment noch beim Menschen beobachtet worden. Gegenwärtig werden bei der empfohlenen Dosierung von 250 mg Berliner Blau pro kg Gewicht bis zu 20 und 25 g pro Tag verabreicht. Da eine Dosierung rund um die Uhr die besten Wirkungen haben sollte, wird entweder in mehreren Einzeldosen über den Tag verteilt oral oder durch Zufuhr einer Duodenal-Sonde dosiert. Zur Optimierung des therapeutischen Effektes ist bei Bedarf mit salinischen Abführmitteln die freie Darmpassage zu gewährleisten.

Eine wichtige Frage für die Therapie ist die Entscheidung, ob die Ausscheidung über den Magen-Darm-Trakt oder über die Nieren erfolgen soll. Quantitativ erscheint die Ausscheidung über die Faeces derjenigen über die Nieren überlegen zu sein (20, 24, 25, 26, 33, 42, 43). Allerdings steht der therapeutische Vergleich unter Einsatz der forcierten Diurese bislang noch aus. Kalium-Gaben zur Steigerung der renalen Elimination von Thallium (16, 26) erscheinen aber bei der möglicherweise sinnvollen gleichzeitigen Anwendung von

Berliner Blau nicht unbedingt von Vorteil. Da Kalium auch im Magen-Darm-Trakt ausgeschieden wird, ist damit zu rechnen, daß Thallium aus der Komplexverbindung verdrängt wird und erneut der enterosystemischen Rezirkulation zur Verfügung steht.

5. Beschreibung der Methoden

5.1. Material

5.1.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten männliche Wistar-Ratten (240 - 300 g) der Firma W. Gassner, Sulzfeld. 20 Stunden vor Versuchsbeginn wurde den Tieren das Futter entzogen (Höveler-Standard-Diät). Während dieser Zeit hatten die Tiere freien Zugang zum Wasser.

5.1.2. Substanzen

5.1.2.1. Thalliumsulfat (Tl_2SO_4), $^{204}Tl-(Tl_2SO_4)$

Als Trägersubstanz diente Tl_2SO_4 , MG 504,8, von der Firma Merck, Darmstadt, Art. 8135.

$^{204}Tl-(Tl_2SO_4)$ wurde durch die Firma Buchler-Amersham bezogen; spezifische Aktivität: 2,19 mCi/ μ Mol.

5.1.2.2. Polyaethylenglykol-4000, ^{14}C -Polyaethylenglykol-4000, 3H -Polyaethylenglykol-4000

Als Trägersubstanz diente Polyaethylenglykol-4000, MG 4000, von der Firma Merck, Darmstadt, Art. 9727.

^{14}C -Polyaethylenglykol-4000 wurde durch die Firma Buchler-Amersham bezogen; spezifische Aktivität: 11,4 mCi/g
45,6 mCi/mMol.

^3H -Polyaethylenglykol-4000 wurde durch die deutsche Niederlassung von New England Nuclear, Boston, bezogen: spezifische Aktivität: 0,7 mCi/g 2,8 mCi/mMol.

5.1.2.3. Eisen(III)-hexacyanoferrat(II) (Berliner Blau)

Die verwendete Substanz wurde den Kapsel "Antidotum Phallii-Heyl" von der Firma Heyl, Berlin entnommen.

5.2. Untersuchungsmethoden in vitro

5.2.1. Inkubation isolierter, nicht durchbluteter Jejunum- und Ileumsegmente

Die Darmsegmente wurden in 2 Versuchsanordnungen benutzt:

a) evertierte Darmstücke nach Wilson and Wiseman (47) zur Messung der Thallium-Nettobewegung von der Mucosa- zur Serosaseite ($M \rightarrow S$).

b) nicht evertierte Darmstücke zur Messung der Thallium-Nettobewegung von der Serosa- zur Mucosaseite ($S \rightarrow M$).

Präparation der Darmsäckchen: Den Versuchstieren wurden in Äthernarkose von der Flexura duodenojejunalis nach distal (Jejunum) bzw. von der Valvula ileocoecalis nach proximal (Ileum) ein ca. 12 - 14 cm langes Darmstück entnommen, in eiskalte isotonische Kochsalzlösung gebracht und in zwei 6 - 7 cm lange Stücke zerteilt. Dabei wurden die zu evertierenden Darmstücke nach der Entnahme aus dem Tier zunächst auf einen PVC-Stab aufgezogen und umgestülpt, so daß sich

die Mucosaseite außen und die Serosaseite innen befand. Die Darmstückchen wurden jeweils mit 20 ml isotonischer Kochsalzlösung durchspült, an beiden Enden zugebunden, mit 0,8 ml Tyrode-Lösung gefüllt und dann in 12 ml begaste Tyrode-Lösung eingehängt. Die Länge der Darmsäckchen wurde so bemessen, daß das resorbierende Epithelstück etwa 5 cm lang war.

$^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ wurde je nach Versuchszweck nur in der Außenlösung oder in beiden Lösungen angeboten. Die Inkubationszeiten, Temperaturen und Thalliumkonzentrationen sind in den tabellarischen und graphischen Darstellungen der Ergebnisse aufgezeigt.

Inkubationslösung: Die Darmstücke wurden mit einer Tyrode-Lösung folgender Zusammensetzung inkubiert: NaCl 8,0 g; KCl 0,2 g; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ 0,2 g; $\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ 0,1 g; NaHCO_3 1,0 g; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ 0,056 g und Glucosemonohydrat 3,0 g/l. Die Lösung wurde mit Carbogen, einem Gemisch aus 95 % O_2 und 5 % CO_2 ständig begast.

Aufarbeitung der Darmsäckchen: Die Volumina der Innen- und Außenlösungen wurden nach Versuchsende in graduieren Zentrifugengläsern gemessen. Zur Messung der ^{204}Tl -Aktivität in der Innen- bzw. Außenlösung wurde je 0,1 ml entnommen. Die entleerten Darmsäckchen wurden der Länge nach aufgeschnitten, in isotonischer Kochsalzlösung gespült und mit Filterpapier von Schleim und Flüssigkeit gereinigt. Anschlie-

Bend wurden die Darmgewebe gewogen und über Nacht in ca. 3 ml Soluene-350, einer quarternären Ammoniumhydroxid-Lösung in Toluol, bei 40°C gelöst. Nach dem Erkalten wurden die Lösungen gewogen und jeweils 0,1 ml für die Aktivitätsmessung entnommen. Über die für die einzelnen Proben ermittelten Gewichte konnte nun die ^{204}Tl -Aktivität pro g Darmfeuchtgewicht berechnet werden, wobei für das Gewicht der zur Messung entnommenen Menge (0,1 ml) ein Mittelwert von 15 Einzelwerten zugrunde gelegt wurde.

Vorversuche zeigten, daß dieser Methode zur Aufarbeitung des Darmgewebes anstelle der Herstellung eines Gewebehomogenats der Vorzug zu geben war. Bilanzrechnungen ergaben, daß bei der hier gewählten Methode 94,5 % der anfangs eingesetzten Aktivität wiedergefunden wurden, 5 % mehr als bei der Homogenat-Methode.

5.2.2. Inkubation isolierter, nicht durchbluteter Colon-segmente

Die Darmsegmente wurden in zwei Versuchsanordnungen benutzt:

- a) evertierte Darmstücke nach Parsons and Paterson (30) zur Messung der Thallium-Nettobewegung von der Mucosa- zur Serosaseite ($M \rightarrow S$).
- b) nicht evertierte Darmstücke zur Messung der Thallium-Nettobewegung von der Serosa- zur Mucosaseite ($S \rightarrow M$).

Stripped Isolated Colon
Mucosa in vitro of Rats.

Isolated Jejunal Segments
in vitro of Rats

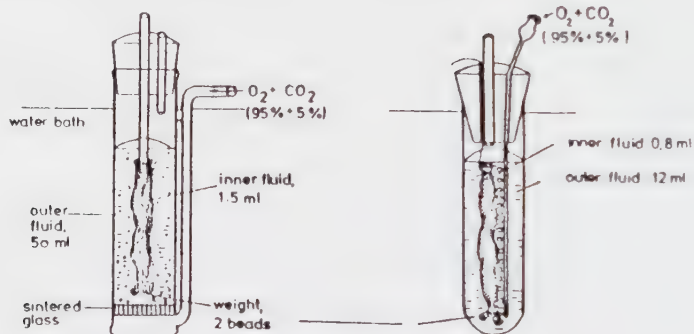


Abb. 21

Inkubationsanordnung für evertierte und nicht evertierte Colonsegmente nach Parsons and Paterson (30) und für evertierte und nicht evertierte Jejunum- und Ileumsegmente nach Wilson and Wiseman (47).

Präparation der Darmsäckchen: Den Ratten wurden in Äthernarkose ein ca. 7 cm langes Darmstück des Colon descendens entnommen, in eiskalte isotonische Kochsalzlösung gebracht und mit 20 ml der gleichen Lösung durchspült. Das Colonsegment wurde auf ein Steigrohr von 4 mm Durchmesser aufgezogen, an dem proximalen Ende ein zirkulärer Schnitt bis auf die Mucosaschicht angebracht und die serosale Schicht durch leichtes Ziehen abgestreift. Der auf 5 cm Länge gebrachte Mucosaschlauch wurde dann soweit von dem Rohr abgezogen, daß das proximale Ende des Darmes am unteren Ende des Rohres auf einer Einkerbung zu liegen kam. An dieser Stelle wurde der Mucosaschlauch an dem Steigrohr mit einem Zwirnsfaden fixiert. Wenn das Colonpräparat evertiert werden mußte, wurden die Darmstücke mit dem distalen Ende an der Einkerbung des Rohres befestigt und der Länge nach umgestülpt. Das offene Ende wurde zugebunden und das an dem Steigrohr hängende Colonsäckchen in 50 ml begaste Parsons-Lösung eingehängt. Das Säckchen wurde durch das Rohr mit 1,5 ml Parsons-Lösung gefüllt. $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ wurde nur in der Außenlösung oder in beiden Lösungen angeboten. Die Inkubationszeiten, die Temperaturen und die Thalliumkonzentrationen sind in den tabellarischen und graphischen Darstellungen der Ergebnisse verzeichnet.

Inkubationslösung: Die Darmstücke wurden mit einer Parsons-Lösung folgender Zusammensetzung inkubiert: NaCl 6,6 g; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 0,32 g; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ 0,0276 g; NaHCO_3 2,1 g; $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 0,184 g; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ 0,2465 g und KCl 0,335 g/l.

Die Lösung wurde mit Carbogen ständig begast.

Die Aufarbeitung der Darmsäckchen wurde wie unter 5.2.1. vorgenommen.

5.2.3. Messung der Ionenflüsse unter Kurzschlußstrom- bedingungen an isolierter Colon-Mucosa

Die Präparation des Colon-Epithels wurde nach Parsons and Paterson (30) durchgeführt; die Messung der elektrischen Parameter erfolgte nach Ussing und Zerahn (44).

Präparation der Darmstücke: Hier wurde zunächst in Anlehnung der Präparation der Darmsäckchen (s.u. 5.2.2.) verfahren. Der Mucosaschlauch wurde dann durch einen zirkulären Schnitt in zwei Hälften geteilt und der Länge nach aufgeschnitten. Jeweils ein Gewebestück wurde zwischen zwei aneinander schraubbaren Plexiglaskammern über eine 1 cm^2 große Verbindungsöffnung mittels des Gewebeklebers "Histoacryl blau" von der Firma Braun-Melsungen festgeklebt.

Messung der elektrischen Parameter: Zwei aneinander geschraubte auf 37°C temperierte Kammern wurden mit jeweils einer Stromelektrode und einer Spannungselektrode versehen, die über frisch bereitete Agarbrücken mit dem Kammerinhalt in Verbindung standen. Die Kammern wurden mit Tyrode-Lösung (s.u. 5.2.1.) gefüllt, und der Lösungswiderstand wurde mittels einer Gleichstromquelle bestimmt und über ein Oszilloskop kompensiert.

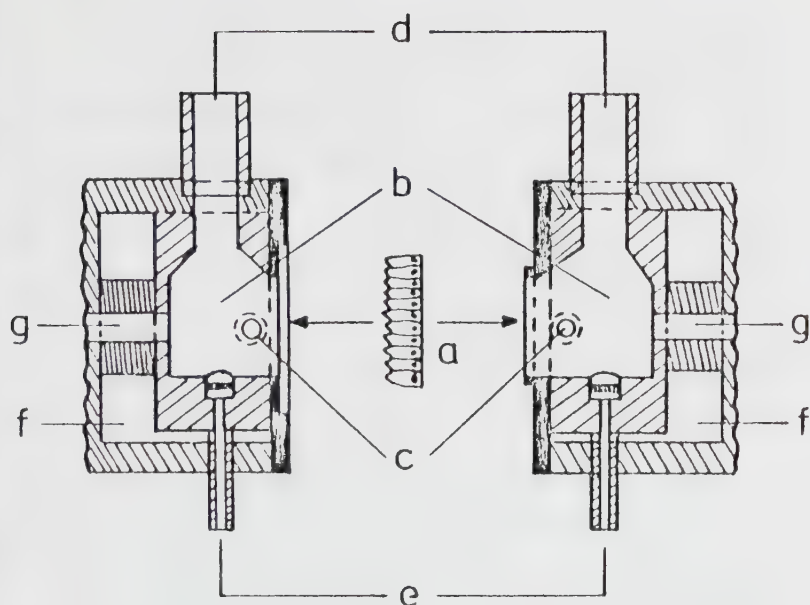


Abb. 22

Darstellung der Plexiglaskammern im Längsschnitt zur Messung des Durchtritts von ^{204}Tl durch isolierte Colon-Mucosa unter Kurzschlußstrombedingungen nach Ussing und Zerahn (44).

- a - Colon-Mucosa
- b - Kammerlumen
- c - Ansatzrohre für Spannungselektroden
- d - Schornsteine
- e - Ansatzrohre zur Begasung
- f - Wasserbäder
- g - Ansatzrohre für Stromelektroden

Nachdem das Darmstück in der oben beschriebenen Weise präpariert und eingeklebt worden war, wurden die Kammern erneut mit ca. 4 ml Tyrode-Lösung (Ti^{+} -Konzentration: 10^{-6} M) gefüllt und mit Carbogen über eine Glasfritte begast. Die begaste Lösung wies einen pH von 7,2 auf. Die Spannung wurde auf einen bestimmten Wert einreguliert (voltage clamp) und der Strom auf einen 2-Kanalschreiber aufgezeichnet. Aus der Spannung (U) und dem Strom (I) konnte der Widerstand (R) der Mucosa errechnet werden. Darmstücke, deren Widerstände kleiner als 50 Ohm waren, wurden verworfen.

Nach einer Äquilibration von ca. 30 min, die sich durch einen konstanten Stromfluß zeigte, wurde $^{204}\text{Ti}-(\text{Ti}_2\text{SO}_4)$ entweder auf der mucosalen oder auf der serosalen Seite zugegeben. In bestimmten Zeitabständen wurden auf beiden Seiten 0,1 ml zur Aktivitätsmessung entnommen. Die 1. Entnahme erfolgte jeweils nach 30 min, die 2.-6. Entnahme jeweils nach 20 min, so daß die Versuchsdauer pro Darm incl. Ausgleichzeit 160 min betrug. Nach der 3. Entnahme wurde eine andere Spannung eingestellt, wobei die Reihenfolge der Spannungen im Wechsel erfolgte. Die eingestellten Potentialdifferenzen sind in den tabellarischen und graphischen Darstellungen der Resultate verzeichnet.

Aufarbeitung der Lösung: Zur Messung der ^{204}Ti -Aktivität wurden nach jeder Meßperiode 0,1 ml auf der Mucosa- und Serosaseite entnommen.

Zur Bestimmung des Lösungsvolumens wurde 0,1 ml einer Phenolrotlösung (2×10^{-3} M) der nach Versuchsende in den Kammern verbliebenen Lösung zugesetzt. Nach guter Durchmischung wurde 0,5 ml entnommen und mit 2 ml Natronlauge (0,01 M) versetzt.

Die Konzentration der hierbei entstehenden roten Farbe wurde im Eppendorf Photometer 1100 M bei $\lambda = 578$ nm und $d = 1$ cm Schichtdicke gegen einen Standard mit bekanntem Volumen gemessen.

5.3. Untersuchungsmethoden in vivo

5.3.1. Bestimmung der Halbwertszeit von ^{204}Tl im Plasma

In Urethannarkose (1,25 g/kg KG) wurde den Versuchstieren die Vena jugularis und die Arteria carotis frei präpariert und PVC-Katheter eingebunden. Bei einer Gruppe von Tieren wurde zusätzlich das Abdomen eröffnet und die Nierenstiele abgebunden. In die Vene wurde pro 100 g Tier 0,37 ml einer Lösung von $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ (Tl^+ -Konzentration: 5×10^{-6} M) in isotonischer Kochsalzlösung injiziert. Nach 1, 5, 10, 20, 40, 60 und 120 Minuten wurde aus der Arterie jeweils 0,2 ml Blut entnommen und 10 Minuten lang bei 3000 U/min zentrifugiert. Von dem überstehenden Plasma wurde 0,05 ml zur Aktivitätsmessung abgehoben. Zur Vermeidung einer vorzeitigen Blutgerinnung wurde nach jeder Entnahme der Arterienkatheter mit einer 0,1 %igen Heparinlösung gefüllt. Während der gesamten Versuchsdauer waren die Tiere auf Heizkissen gelagert, und die Körpertemperatur wurde kontrolliert.

5.3.2. Untersuchung der gastrointestinalen Sekretion
von ²⁰¹Tl

In Urethamarkose (1,25 g/kg KG) wurde den Versuchstieren nach einer subcutanen Gabe von 0,05 mg/kg KG Atropinsulfat als preanaesthetische Dosis (I) die Vena jugularis und die Arteria carotis frei präpariert und PVC-Katheter eingebunden. Durch einen Längsschnitt wurde das Abdomen eröffnet, und die Nierenstiele wurden abgebunden. Kurz hinter dem Magenausgang wurde das Duodenum angeschnitten und von dort ein Kunststoffröhrchen in den Magen eingebunden. An der Flexura duodenojejunalis und ca. 6 - 7 cm nach distal wurde durch zwei Einschnitte das Jejunum eröffnet und an beiden Stellen Kunststoffröhrchen nach distal bzw. proximal in das Jejunum eingebunden. In gleicher Weise wurde das Ileum von der Valvula ileococcalis nach proximal und das Colon ascendens bzw. descendens präpariert, wobei offene Darmstücke durch Ligaturen verschlossen wurden. Nachdem die isolierten aber durchbluteten Abschnitte des Gastrointestinal-Traktes mit körperwarmer 0,9%iger Kochsalzlösung klar gespült worden waren, wurde das Versuchstier auf einer auf 37°C temperierten Bühne gelagert. An der Bühne (I, s. Abb. 23) ist eine Batterie temperierter Vorratsgefäße (III, s. Abb. 23) angebracht, die gegenüber einer zweiten Batterie korrespondierender Vorratsgefäße (II, s. Abb. 23) im Niveau beweglich ist, so daß über Schlauchverbindungen dieser Gefäße mit dem Magen bzw. den Darmsegmenten die eingefüllte Flüssigkeit bei der Auf- und

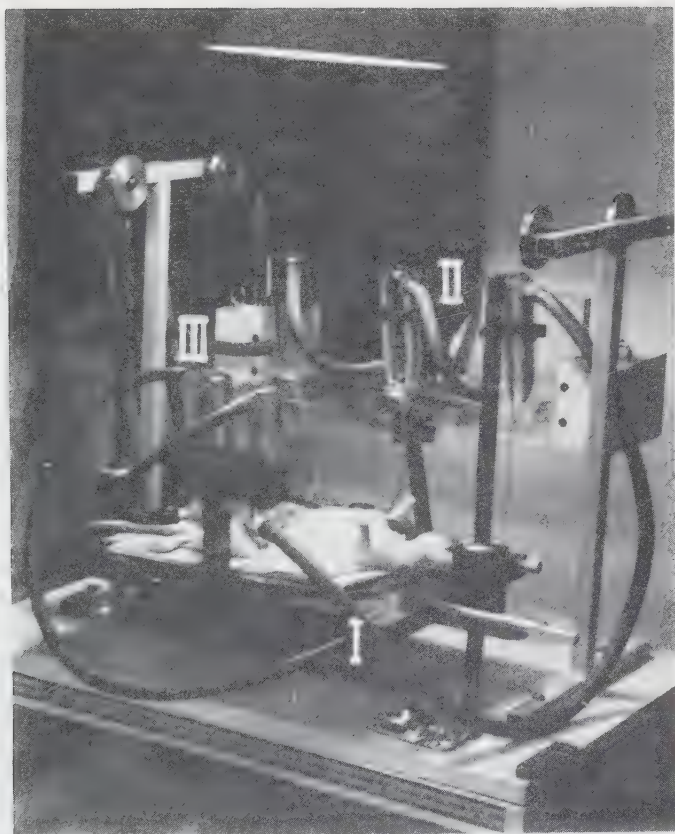


Abb. 23

Versuchsstand zur Pendeldurchströmung von Segmenten des
Gastrointestinal-Traktes der Ratte

- I Bühne zur Aufnahme der narkotisierten Ratte
- II korrespondierende Vorratsgefäße
- III Vorratsgefäße an der Bühne

Abbewegung der Böhne durch die Abschnitte des Gastrointestinal-Traktes hin und her pendeln kann. Hierbei ist zu bemerken, daß der Magen nur mit einem Vorratsgefäß in Verbindung stand. Die Frequenz der Pendelbewegung betrug 5 pro Minute.

Die Pendeldurchströmung der Segmente wurde mit isotonischer Kochsalzlösung durchgeführt; dabei betrug das Füllvolumen im Magen 3 ml, und in den anderen Abschnitten 5 ml. Durch ständige Verbesserung der Methode konnte das Volumen später auf 4 ml verringert werden.

In die Vena jugularis wurde pro 100 g Tier 0,37 ml einer Lösung von $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ in 0,9%iger Kochsalzlösung injiziert. In bestimmten Zeitabständen wurden aus der Durchströmungsflüssigkeit Proben (0,15 ml bzw. 0,1 ml) und aus der Arteria carotis Blut (0,2 ml) entnommen, wobei nach jeder Blutentnahme der Katheter mit 0,1%iger Heparinlösung gefüllt wurde. Zur Messung der ^{204}Tl -Aktivität wurden 0,1 ml von der Lösung und 0,05 ml vom Plasma herangezogen.

Zur Aufrechterhaltung der ^{204}Tl -Konzentration im Plasma wurde nach der Initialdosis zunächst eine Dauerinfusion von 0,05 ml pro Stunde angelegt. Weitere Versuche ergaben, daß die ^{204}Tl -Sekretion in das Lumen der untersuchten Abschnitte mit und ohne Dauerinfusion gleich groß war. Daher konnte für die weiteren Untersuchungen auf eine Dauerinfusion verzichtet werden.

Die Sekretion von ^{204}Tl wurde pro Tier in folgender Kombination der Abschnitte des Gastrointestinal-Traktes untersucht: Magen, Jejunum und Colon descendens sowie Ileum und Colon ascendens. Die verabreichten Thallium-Dosen, die Entnahmezeiten der Proben und die Versuchsdauer sind in den tabellarischen und graphischen Darstellungen der Resultate verzeichnet.

5.3.2.1. Untersuchung des zeitlichen Verlaufs einer homogenen Durchmischung der Durchströmungsflüssigkeit

Die in die Abschnitte des Gastrointestinal-Traktes eingefüllte Durchströmungsflüssigkeit diente zur Aufnahme der sezernierten Tl^+ -Ionen. Durch die ständigen Niveauunterschiede der korrespondierenden Vorratsgefäße auf Grund der Pendelbewegung sollte eine homogene Vermischung der Tl^+ -Ionen in der Flüssigkeit erfolgen. Der zeitliche Verlauf wurde anhand folgenden Verfahrens verfolgt: In die präparierten und gefüllten Abschnitte des Gastrointestinal-Traktes (s.u. 5.3.2.) wurden durch eingeführte Katheter jeweils 0,2 ml einer 0,1%igen ^{14}C -Polyaethylenglykol-4000-Lösung langsam appliziert. Während der Pendelbewegungen wurden aus den Vorratsgefäßen je 0,1 ml Lösung in einminütigen Abständen entnommen und die Aktivität gemessen. Es zeigte sich, daß im Magen nach 2 Minuten und in den Darmabschnitten nach 3 Minuten eine vollständige Durchmischung eingetreten war. Die Versuche wurden an 5 Ratten durchgeführt.

5.3.3. Untersuchung der Flüssigkeits-Nettobewegung in den Abschnitten des Gastrointestinal-Traktes

Die Flüssigkeitsbewegung in den verschiedenen Segmenten zwischen Lumen und Blut wurde mit ^{14}C -Polyaethylenglykol gemessen. Hierzu wurde der Durchströmungsflüssigkeit 0,1 % Polyaethylenglykol-4000 zugesetzt und mit ^{14}C -Polyaethylenglykol-4000 anmarkiert. Das Füllvolumen im Magen betrug 3 ml, im Jejunum und im Colon descendens jeweils 5 ml. Vor Versuchsbeginn wurde pro 100 g Tier 0,37 ml einer Ti_2SO_4 -Lösung ($1,85 \times 10^{-8}$ Mol Ti/kg KG) injiziert. Zu den angegebenen Zeiten wurden aus jedem Abschnitt 0,15 ml entnommen, wovon 0,1 ml zur Aktivitätsmessung verwandt wurden. Die Flüssigkeitsbewegung wurde dann aus der Verdünnung der ^{14}C -Polyaethylenglykol-Aktivität berechnet. Das Volumen zur Zeit der 1. Entnahme ergibt sich aus:

$$V_n = \frac{V_{n-1} \cdot I_{pm_{n-1}}}{I_{pm_n}}$$

für die weiteren Entnahmen gilt:

$$V_n = \frac{(V_{n-1} - 0,15) \cdot I_{pm_{n-1}}}{I_{pm_n}}$$

Die Voraussetzung zur gleichzeitigen Untersuchung der ^{204}Tl -Sekretion und der Flüssigkeitsbewegung ergab sich durch den Austausch von ^{14}C - gegen ^3H -Polyaethylenglykol-4000. ^{204}Tl und ^3H unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Energiespektren soweit, daß bei gleichzeitiger Messung der beiden Isotope die Konzentration jedes einzelnen Isotops berechnet werden kann:

$$^{204}\text{Tl} = \frac{\text{Ipm } ^{204}\text{Tl} - (\text{Ipm } ^3\text{H} \cdot a)}{1 - (a \cdot b)}$$

$$^3\text{H} = \text{Ipm } ^3\text{H} - (^{204}\text{Tl} \cdot b)$$

dabei bedeutet: $a = \frac{^3\text{H im Fremdkanal}}{^3\text{H im Eigenkanal}}$

$$b = \frac{^{204}\text{Tl im Fremdkanal}}{^{204}\text{Tl im Eigenkanal}}$$

Vorversuche zeigten, daß dieser Methode gegenüber anderen Methoden zur Prüfung der Flüssigkeitsbewegung wie der photometrischen Bestimmung von Dextranblau und Bromthymolblau sowie der gravimetrischen Methode der Vorzug zu geben war. Aus den einzelnen Tabellen kann entnommen werden, bei welchen Versuchen die Doppel-Isotopen-Technik angewandt wurde.

5.3.4. Untersuchung der Sekretion von ^{204}Tl an Jejunum- segmenten in Gegenwart von Berliner Blau

Wie unter 5.3.2. beschrieben wurden die Versuchstiere für den Versuch vorbereitet, wobei von den Abschnitten des Gastrointestinal-Traktes nur jeweils das Jejunum präpariert wurde. Hinter beiden präparierten Jejunumausgängen wurde je ein Säckchen aus engmaschigem Nylongewebe so installiert, daß die Säckchen während des Versuches stets von der Durchströmungsflüssigkeit (4 ml) bedeckt waren. Beide Säckchen enthielten jeweils 0,05 g Berliner Blau in Form eines Granulats. Der Staubanteil des Granulats war zuvor durch Passieren durch ein Sieb eliminiert worden. Durch diese Anordnung konnte verhindert werden, daß durch Adsorption an die Mucosaoberfläche Berliner Blau während des Versuches verloren ging.

Nach intravenöser Injektion von $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ (Dosis $0,37 \times 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG) wurde das Jejunumsegment 1 Stunde lang mittels Pendelbewegung durchströmt. Während dieser Zeit wurde aus der Arteria carotis mehrmals Blut entnommen. Zur Messung der ^{204}Tl -Aktivität wurde zu Versuchsende 0,1 ml und von den Blutproben je 0,05 ml Plasma (s.u. 5.3.1.) entnommen. Die Nylonsäckchen wurden nach der Entnahme in destilliertem Wasser gespült, auf Filterpapier getrocknet und nach Durchtrennung des Gewebes quantitativ in ein Becherglas überführt. Das Berliner Blau wurde unter zweistündigem Rühren bei Zimmertemperatur in 10 ml 5%iger Oxalsäurelösung in Lösung gebracht. Davon wurden 0,1 ml zur Aktivitätsmessung entnommen.

5.3.4.1. Untersuchung über die Wiederauffindung von ^{204}Tl in Gegenwart von Berliner Blau

Zwei mit jeweils 0,05 g Berliner Blau gefüllte Nylonsäckchen wurden in dem Verbindungsschlauch zweier korrespondierender Vorratsgefäße so installiert, daß sie während der Pendelbewegung ständig von der Durchströmungsflüssigkeit umspült waren. Die Durchströmungsflüssigkeit bestand aus 4 ml isotonischer Kochsalzlösung, der $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ zugesetzt war. Diese Lösung diente als Standard. Nach einstündiger Pendeldurchströmung wurde der Durchströmungsflüssigkeit 0,1 ml zur Aktivitätsmessung entnommen. Die Aufarbeitung des Berliner Blau erfolgte wie bereits unter 5.3.4. beschrieben. Durch Bildung der Differenz zwischen den wiedergefundenen Impulsen und dem Standard wurde die Bilanzrechnung durchgeführt. Hieraus ergab sich ein Verlust von 2 %, der bei den Auswertungen berücksichtigt wurde.

5.4. Analytische Methoden

5.4.1. Messung der Radioaktivität

Zur Messung der ^{204}Tl -, ^{14}C - und ^3H -Aktivität wurden jeweils 0,1 ml bzw. 0,05 ml aktiver Lösung in Kunststoffläschchen mit 9 ml Szintillationsflüssigkeit nach Bray (2) folgender Zusammensetzung gegeben: Naphthalin 60,0 g; 1,4-Di 2-(5-phenyloxazolyl) benzol 0,2 g; Diphenyloxazol 4 g/l; Methanol 100 ml; Äthylenglykol 20 ml und Dioxan 830 ml/l.

Den mit Berliner Blau versetzten Proben wurde zur Verhinderung einer raschen Sedimentation 250 mg Aerosil pro Probe zugefügt. Eine "Quenchkorrektur" war nur bei den Plasmaproben und den Proben mit Berliner Blau erforderlich. Der Quench der Plasmaproben wurde über einen internen Standard korrigiert. Bei den Proben mit Berliner Blau wurde in Vorversuchen ein Quench von $6,6 \% \pm 0,42$ ermittelt, der bei den Auswertungen berücksichtigt wurde.

5.4.2. Quantitative Glucosebestimmung

Zur Bestimmung des Glucosetransports als Maß für die Leistungsfähigkeit evertierter Jejunum- und Ileumsegmente in vitro nach Wilson and Wiseman (47) wurde D-Glucose bei evertierten Darmsegmenten auf der Serosaseite nach der Glucose-Oxidase Methode gemessen. Die Bestimmung wurde mit dem GOD Perid Bestimmungssatz der Firma Boehringer, Mannheim, und dem Eppendorf Photometer 1100 M bei $\lambda = 436 \text{ nm}$ und $d = 1 \text{ cm}$ durchgeführt.

5.4.3. Elektrolytbestimmung

Zur Bestimmung des Elektrolyttransportes an evertierten und nicht evertierten Colonsegmenten in vitro nach Parsons and Paterson (30) wurden Na^+ und K^+ auf der Serosa- bzw. Mucosa-seite mit dem Eppendorf Flammenphotometer gemessen.

5.4.4. Statistische Methoden

Die in den Tabellen aufgeführten Meßwerte stellen das arithmetische Mittel $\bar{x}$ aus n Einzelwerten dar. Außerdem ist jeweils der mittlere Fehler der Mittelwerte $s_{\bar{x}}$ angegeben.

Der Ermittlung der Irrtumswahrscheinlichkeit p liegt die t -Verteilung nach Student (46) zugrunde. An Hand des F -Testes wurde geprüft, ob die Voraussetzungen für den T -Test gegeben waren. In Zweifelsfällen wurde zur Ermittlung der Irrtumswahrscheinlichkeit die U -Verteilung nach Wilcoxon, Mann und Whitney (46) herangezogen.

6. Tabellenanhang

Tab. 1

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an evertierten und nicht evertierten Jejunum- und Ileumsegmenten in vitro; Konzentrationen: 10^{-7} - 10^{-6} Mol Tl/l .

Methode: nach Wilson and Wiseman (47); Inkubationsmedium: Tyrode-Lösung; Inkubationsdauer: 2 Std.; Temperatur: 37°C .

$^{204}\text{Tl}-(\text{Ti}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn nur der Außenlösung zugegeben ($10.000 \text{ Ipm}/\text{ml}$). Die Glucosekonzentration betrug zu Versuchsbeginn auf beiden Seiten $15 \text{ uMol}/\text{ml}$. Am Versuchsende wurde die ^{204}Tl -Aktivität pro ml Serosa- bzw. Mucosaflüssigkeit und die des Darmgewebes gemessen.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 5 - 6 Einzelversuchen und mittlere Fehler der Mittelwerte.

M—S

(evertiertes Jejunum)

Tl-Konz.	Volumen d. Serosafl. (ml)	Feuchtgew. d. Darmgeweb. (g)	Glucose-Konz. in d. Serosafl. (uMol/ml)	^{204}Tl -Konz. in d. Serosafl. (Ipm/ml)	^{204}Tl -Menge in der Serosafl. (Ipm)	^{204}Tl -Gehalt d. Darmgeweb. ($\text{Ipm}/\text{g FG}$)
10^{-7}	0,8 ± 0,12	0,187 ± 0,019	-	2888 ±	2310	38541 ± 7542
10^{-6}	0,7 ± 0,04	0,188 ± 0,013	46,3 ± 1,7	3183 ±	2228	58962 ± 7728

Tab. I

S→M (nicht evertiertes Jejunum)

TL-Konz.	Volumen d. Mucosafl.	Feuchtgew. d. Darmgeweb.	Glucose-Konz. in d. Mucosafl.	204Tl-Konz. in d. Mucosafl.	204Tl-Menge in d. Mucosafl.	204Tl-Gehalt d. Darmgeweb.
(M)	(ml)	(g)	(μ Mol/ml)	(Ipm/ml)	(Ipm)	(Ipm/g FG)
10^{-7}	$0,7 \pm 0,04$	$0,194 \pm 0,012$	-	9945 ± 950	6961	112605 ± 4471
10^{-6}	$0,6 \pm 0,04$	$0,271 \pm 0,009$	-	9506 ± 744	5704	137962 ± 5192

M→S (evertiertes Ileum)

TL-Konz.	Volumen d. Serosafl.	Feuchtgew. d. Darmgeweb.	Glucose-Konz. in d. Serosafl.	204Tl-Konz. in d. Serosafl.	204Tl-Menge in d. Serosafl.	204Tl-Gehalt d. Darmgeweb.
(M)	(ml)	(g)	(μ Mol/ml)	(Ipm/ml)	(Ipm)	(Ipm/g FG)
10^{-6}	$0,7 \pm 0,04$	$0,356 \pm 0,022$	$20,5 \pm 3,1$	1975 ± 105	1582	63249 ± 5260

S→M (nicht evertiertes Ileum)

TL-Konz.	Volumen d. Mucosafl.	Feuchtgew. d. Darmgeweb.	Glucose-Konz. in d. Mucosafl.	204Tl-Konz. in d. Mucosafl.	204Tl-Menge in d. Mucosafl.	204Tl-Gehalt d. Darmgeweb.
(M)	(ml)	(g)	(μ Mol/ml)	(Ipm/ml)	(Ipm)	(Ipm/g FG)
10^{-6}	$0,6 \pm 0,04$	$0,312 \pm 0,028$	-	7198 ± 1042	4319	103651 ± 5101

Tab. II

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an evertierten und nicht evertierten Colonsegmenten in vitro.

Methode: nach Parsons and Paterson (30); Inkubationsmedium: Parsons-Lösung; Temperatur: 3-5 C; Versuchsdauer: 2 Std.

^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn nur der Außenlösung zugesetzt (10 000 $\mu\text{m}/\text{ml}$); Tl^+ -Konzentration: $5 \cdot 10^{-6}$ M. Am Versuchsende wurde die ^{204}Tl -Aktivität pro ml Serosa- bzw. Mucosaflüssigkeit und die des Darmgewebes gemessen.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 5 u. 20 Einzelversuchen und mittlere Fehler der Mittelwerte.

M→S (evertiertes Colon); Na^+ -Konz.: 143 mÄq. $\pm$ 1; K^+ -Konz.: 4,9 mÄq. $\pm$ 0,04

Volumen d. Serosaf. (ml)	Feuchtgew. d. Darmgeweb. (g)	Na^+ -Konz. in d. Serosaf. (mÄq.)	K^+ -Konz. in d. Serosaf. (mÄq.)	^{204}Tl -Konz. in d. Serosaf. ($\mu\text{m}/\text{ml}$)	^{204}Tl -Menge in d. Serosaf. (μm)	^{204}Tl -Gehalt d. Darmgeweb. ($\mu\text{m}/\text{g}$ FG)
1,42	0,123	142	5,3	2014	2860	162150
$\pm$ 0,11	$\pm$ 0,006	$\pm$ 0,8	$\pm$ 0,04	$\pm$ 201	$\pm$	$\pm$ 15290

S→M (nicht evertiertes Colon); Na^+ -Konz.: 143 mÄq. $\pm$ 0,9; K^+ -Konz.: 1,7 mÄq. $\pm$ 0,07

Volumen d. Mucosaf. (ml)	Feuchtgew. d. Darmgeweb. (g)	Na^+ -Konz. in d. Mucosaf. (mÄq.)	K^+ -Konz. in d. Mucosaf. (mÄq.)	^{204}Tl -Konz. in d. Mucosaf. ($\mu\text{m}/\text{ml}$)	^{204}Tl -Menge in d. Mucosaf. (μm)	^{204}Tl -Gehalt d. Darmgeweb. ($\mu\text{m}/\text{g}$ FG)
1,08	0,125	119	16,3	21607	25555	385860
$\pm$ 0,2	$\pm$ 0,012	$\pm$ 0,9	$\pm$ 0,08	$\pm$ 1211	$\pm$	$\pm$ 2510

Tab. III

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an nicht evertierten Jejunumsegmenten in vitro;
Zeitabhängigkeit.

Methode: nach Wilson and Wiseman (47); Inkubationsmedium: Tyrode-Lösung; Temperatur: 37°C .
 ^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn der Außenlösung und der Innenlösung zugegeben (10 000 Ipm/ml);
Tl-Konzentrationen: 10^{-7} - 10^{-6} .

Am Versuchsende wurde die ^{204}Tl -Aktivität pro ml Mucosaflüssigkeit und die des Darmgewebes gemessen.
Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 4 - 6 Einzelversuchen und mittlere Fehler der Mittelwerte.

S → M (nicht evertiertes Jejunum), Tl-Konzentration: 10^{-7} M.

Inkubationszeit	Volumen d. Mucosafl.	(ml)	Feuchtgew. d. Darmgeweb.	(g)	^{204}Tl -Konz. in d. Mucosafl.	^{204}Tl -Menge in d. Mucosafl.	(Ipm)	^{204}Tl -Gehalt d. Darmgeweb.	(Ipm/g FG)
5	$0,6 \pm 0,05$		$0,194 \pm 0,029$		4634 ± 676	2792		39495 ± 5679	
10	$0,7 \pm 0,04$		$0,189 \pm 0,022$		3685 ± 240	2579		60775 ± 5199	
20	$0,7 \pm 0,04$		$0,195 \pm 0,019$		4331 ± 295	3032		66524 ± 9420	
30	$0,8 \pm 0,044$		$0,146 \pm 0,021$		4514 ± 512	3611		111361 ± 9114	
60	$0,7 \pm 0,05$		$0,164 \pm 0,033$		5253 ± 322	3677		158076 ± 30276	
90	$0,7 \pm 0,04$		$0,155 \pm 0,013$		6825 ± 621	4777		170356 ± 13951	
120	$0,7 \pm 0,04$		$0,204 \pm 0,015$		9364 ± 439	6555		141076 ± 14554	

5—M (nicht evertiertes Jejunum), II-Konzentration: 10^{-10} M.

Inkubationszeit (min)	Volumen d. Mucosafl. (ml)	Feuchtgew. d. Darmgeweb. (g)	^{204}Tl -Konz. in d. Mucosafl. (Ipm/ml)	^{204}Tl -Menge in d. Mucosafl. (Ipm)	^{204}Tl -Gehalt d. Darmgeweb. (Ipm/g FG)
5	0,8 ± 0,05	0,278 ± 0,019	5955 ± 373	462	34687 ±
10	0,6 ± 0,05	0,25 ± 0,016	5347 ± 182	3208	37416 ±
20	0,6 ± 0,05	0,242 ± 0,008	5428 ± 453	3257	4345 ±
30	0,3 ± 0,25	0,209 ± 0,018	6419 ± 738	5135	75277 ±
60	0,7 ± 0,05	0,242 ± 0,007	6161 ± 1053	4313	12529 ±
90	0,6 ± 0,05	0,256 ± 0,019	9774 ± 350	5864	139108 ±
120	0,5 ± 0	0,17 ± 0,007	10850 ± 980	5425	30856 ±
					144124 ±
					45014 ±
					113531 ±
					10519 ±
					175934 ±
					4723 ±

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an nicht evertierten Colonsegmenten in vitro;
Zeitabhängigkeit.

Methode: nach Parsons and Paterson (50); Inkubationsmedium: Parsons-Lösung; Temperatur: 37°C .
 $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn der Außenlösung und der Innenlösung zugegeben (10 000 Ipm/ml);
 Tl^+ -Konzentration: $2 \cdot 10^{-6}\text{ M}$. Zu Versuchsbeginn betrug die Na^+ -Konzentration $150 \pm 3,66\text{ mÄq.}$ und
 die K^+ -Konzentration $4,52 \pm 0,025\text{ mÄq.}$

Am Versuchsende wurde die ^{204}Tl -Aktivität pro ml Mucosaflüssigkeit und die des Darmgewebes
 gemessen.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 4 - 10 Einzelversuchen und mittlere Fehler der Mittelwerte.

S → M (nicht evertiertes Colon)

Inkubations- zeit	Volumen d. Mucosaf.	(ml)	Feuchtgew. d. Darmgeweb.	(g)	Na^+ -Konz. in d. Mucosaf.	K^+ -Konz. in d. Mucosaf.	^{204}Tl -Konz. in d. Mucosaf.	^{204}Tl -Menge in d. Mucosaf.	^{204}Tl -Gehalt d. Darmgeweb.
(min)					(mÄq.)	(mÄq.)	(Ipm/ml)	(Ipm)	(Ipm/g FG)
10	$1,28$ $\pm 0,02$	$0,152$ $\pm 0,012$	143 ± 2	$6,1$ $\pm 0,2$	9158 ± 302	11722	121432 ± 10770		
20	$1,37$ $\pm 0,02$	$0,103$ $\pm 0,006$	143 $\pm 1,6$	$7,7$ $\pm 0,14$	9303 ± 319	12745	246210 ± 16830		
40	$1,38$ $\pm 0,02$	$0,114$ $\pm 0,005$	135 $\pm 0,6$	$9,4$ $\pm 0,5$	8577 ± 278	11836	300550 ± 15020		
60	$1,45$ $\pm 0,03$	$0,089$ $\pm 0,011$	129 $\pm 2,5$	$12,3$ ± 1	15357 ± 1973	22267	401510 ± 34200		
120	$1,06$ $\pm 0,07$	$0,129$ $\pm 0,015$	118 $\pm 0,8$	$16,3$ $\pm 0,8$	24311 ± 2351	25801	332020 ± 17370		

Tab. 7

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an evertierten und nicht evertierten Jejunumsegmenten in vitro: Konzentrationsabhängigkeit.

Methode: nach Wilson and Wiseman (4); Inkubationsmedium: Tyrode-Lösung; Inkubationsdauer: 2 Std.; Temperatur: 37°C .

^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn der Außenlösung und der Innenlösung zugegeben ($10\,000\text{ Ipm/ml}$). Die Glucosekonzentration betrug zu Versuchsbeginn auf beiden Seiten $15\text{ } \mu\text{Mol/ml}$. Am Versuchsende wurde die ^{204}Tl -Aktivität pro ml Serosa- bzw. Mucosarlöslichkeit und die des Darmgewebes gemessen. Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 3 - 6 Einzelversuchen und mittlere Fehler der Mittelwerte.

M—S (evertiertes Jejunum)

Tl^{+} -Konz. (M)	Volumen d. Serosafl. (ml)	Feuchtgew. d. Darmgew. (g)	Glucose-Konz. in d. Serosafl. ($\mu\text{Mol/ml}$)	^{204}Tl -Konz. in d. Serosafl. (Ipm/ml)	^{204}Tl -Menge in d. Serosafl. (Ipm)	^{204}Tl -Gehalt d. Darmgeweb. (Ipm/g FG)
10^{-9}	$1,1 \pm 0,044$	$0,264 \pm 0,018$	-	3084 ± 231	3392	7197 ± 14976
10^{-8}	$1,0 \pm 0,11$	$0,255 \pm 0,037$	-	4066 ± 304	4066	35649 ± 5391
10^{-7}	$0,3 \pm 0,044$	$0,203 \pm 0,02$	-	2487 ± 292	1990	80318 ± 7074
10^{-6}	-	$0,136 \pm 0,014$	$42,3 \pm 0,83$	3382 ± 121	-	92898 ± 6305

S→M (nicht evertiertes Jejunum)

Tl ⁺ -Konz. (M)	Volumen d. Mucosafl. (ml)	Feuchtgew. d. Darmgeweb. (g)	²⁰⁴ Tl-Konz. in d. Mucosafl. (Ipm/ml)	²⁰⁴ Tl-Menge in d. Mucosafl. (Ipm)	²⁰⁴ Tl-Gehalt d. Darmgeweb. (Ipm/g FG)
10 ⁻⁹	1,0 ± 0,04	0,231 ± 0,008	8514 ±	8514	180847 ± 7012
10 ⁻⁸	0,7 ± 0,04	0,235 ± 0,014	8251 ±	5776	140690 ± 11477
10 ⁻⁷	0,7 ± 0,04	0,204 ± 0,015	9364 ±	6555	141076 ± 14534
10 ⁻⁶	0,5 ± 0	0,17 ± 0,019	10850 ±	5425	175934 ± 4725
10 ⁻⁵	0,8 ± 0	0,201 ± 0,02	10612 ±	8490	158345 ± 24514
10 ⁻⁴	0,7 ± 0,04	0,238 ± 0,018	9149 ±	6404	132500 ± 16722

Transfer und Rendit von ^{204}Tl im Gewebe an nicht evertierten Colonsegmenten *in vitro*: Konzentrationsabhängigkeit.

Methode: nach Parsons and Paterson (30); Inkubationsmedium: Parsons-Lösung; Temperatur: 37°C ; Inkubationsdauer: 2 Std. ^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn der Außenlösung und der Innenlösung zugegeben (10 000 Ipm/ml). Zu Versuchsbeginn betrug die Na^+ -Konzentration $111 \text{ mÄq} \pm 0,3$ und die K^+ -Konzentration $4,8 \text{ mÄq} \pm 0,025$.

Am Versuchsende wurde die ^{204}Tl -Aktivität pro ml Mucosafälligkeit und die des Darmgewebes gemessen.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 5 - 20 Einzelversuchen und mittlere Fehler der Mittelwerte.

S—M (nicht evertiertes Colon)

Tl^+ -Konz.	Volumen d. Mucosafl.	Feuchtgew. d. Darmgeweb.	Na^+ -Konz. in d. Mucosafl.	K^+ -Konz. in d. Mucosafl.	^{204}Tl -Konz. in d. Mucosafl.	^{204}Tl -Menge in d. Mucosafl.	^{204}Tl -Gehalt d. Darmgeweb.
(M)	(ml)	(g)	(mÄq)	(mÄq)	(Ipm/ml)	(Ipm)	(Ipm/g FG)
$2 \cdot 10^{-7}$	$1,17$ $\pm 0,1$	$0,13$ $\pm 0,01$	118 $\pm 6,8$	$18,1$ ± 2	38031 ± 3887	32804	552970 ± 51550
$2 \cdot 10^{-6}$	$1,09$ $\pm 0,04$	$0,129$ $\pm 0,05$	125 ± 2	$17,1$ $\pm 0,9$	22897 ± 1528	24957	303800 ± 13080
$2 \cdot 10^{-5}$	$0,98$ $\pm 0,06$	$0,157$ $\pm 0,04$	132 ± 2	$8,3$ $\pm 0,9$	14472 ± 1522	14182	258370 ± 6400
$5 \cdot 10^{-5}$	$0,8$ $\pm 0,04$	$0,136$ $\pm 0,016$	130 ± 5	$5,7$ $\pm 0,7$	3495 ± 832	6796	196200 ± 20550

Tab. VII

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an evertierten und nicht evertierten Jejunumsegmenten in vitro; Temperaturabhängigkeit.

Methode: nach Wilson and Wiseman (47); Inkubationsmedium: Tyrode-Lösung; Inkubationsdauer: 2 Std.; $^{204}\text{Tl}-(\text{Ti}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn der Außenlösung und der Innenlösung zugegeben (10 000 Ipm/ml); Tl^+ -Konzentration: 10^{-6} M. Die Glucosekonzentration betrug zu Versuchsbeginn auf beiden Seiten 15 $\mu\text{Mol/ml}$. Am Versuchsende wurde die ^{204}Tl -Aktivität pro ml Serosa- bzw. Mucosaflüssigkeit und die des Darmgewebes gemessen.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 5 - 6 Einzelversuchen und mittlere Fehler der Mittelwerte.

M—S (evertiertes Jejunum)

Temperatur (° C)	Volumen d. Serosafl. (ml)	Feuchtgew. d. Darmgeweb. (g)	Glucose-Konz. in d. Serosafl. ($\mu\text{Mol/ml}$)	^{204}Tl -Konz. in d. Serosafl. (Ipm/ml)	^{204}Tl -Menge in d. Serosafl. (Ipm)	^{104}Tl -Gehalt d. Darmgeweb. (Ipm/g FG)
37	-	0,136 ± 0,014	42,3 ± 0,85	3382 ± 121	-	92899 ± 6305
15	0,8 ± 0,044	0,189 ± 0,011	20,8 ± 1,2	2887 ± 264	2510	118207 ± 5001

Tab. VII

S—M (nicht evertiertes Jejunum)

Temperatur (° C)	Volumen d. Mucosafl. (ml)	Feuchtgew. d. Darmgeweb. (g)	^{204}Tl -Konz. in d. Mucosafl. (Ipm/ml)	^{204}Tl -Menge in d. Mucosafl. (Ipm)	^{204}Tl -Gehalt d. Darmgeweb. (Ipm/g EG)
37	0,5 ± 0	0,17 ± 0,019	10850 ± 980	5425	175934 ± 4725
15	0,8 ± 0,04	0,256 ± 0,012	5372 ± 689	4298	103549 ± 4901

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an nicht evertierten Colonsegmenten in vitro;
Temperaturabhängigkeit.

Methode: nach Parsons und Paterson (30); Inkubationsmedium: Parsons-Lösung; Versuchsdauer: 2 Std.
 ^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn der Außenlösung und der Innenlösung zugegeben (10 000 Ipm/ml);
 Tl^+ -Konzentration: $2 \cdot 10^{-6}$ M.
 Zu Versuchsbeginn betrug die Na^+ -Konzentration: 146 mÄq. $\pm$ 0,82 und die K^+ -Konzentration: 4,9 mÄq.
 $\pm$ 0,036. Am Versuchsende wurde die ^{204}Tl -Aktivität pro ml Mucosaflüssigkeit und die des Darmgewebes
 gemessen.
 Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 5 u. 10 Einzelversuchen und mittlere Fehler der Mittelwerte.

S $\rightarrow$ M (nicht evertiertes Colon)

Temperatur ($^{\circ}\text{C}$)	Volumen d. Mucosaf. (ml)	Feuchtgew. d. Darmgeweb. (g)	Na^+ Konz. in d. Mucosaf. (mÄq.)	K^+ Konz. in d. Mucosaf. (mÄq.)	^{204}Tl -Konz. in d. Mucosaf. (Ipm/ml)	^{204}Tl -Menge in d. Mucosaf. (ipm)	^{204}Tl -Gehalt d. Darmgeweb. (Ipm/g FG)
5	1,06 $\pm$ 0,07	0,129 $\pm$ 0,015	118 $\pm$ 0,8	16,3 $\pm$ 0,8	24541 $\pm$ 2557	25801	552920 $\pm$ 17570
20	0,92 $\pm$ 0,07	0,125 $\pm$ 0,012	115 $\pm$ 1,6	8,9 $\pm$ 0,6	13584 $\pm$ 853	12497	533400 $\pm$ 20500
25	1,13 $\pm$ 0,05	0,12 $\pm$ 0,005	130 $\pm$ 0,8	6,7 $\pm$ 0,5	8904 $\pm$ 363	10061	565730 $\pm$ 7810

Transfer und Gehalt von ^{204}Tl im Gewebe an nicht evertierten Colonsegmenten bei steigenden K^+ -Konzentrationen auf der Serosa bzw. Mucosaseite in vitro.

Methode: nach Parsons und Paterson (30); Inkubationsmedium: Parsons-Lösung; Temperatur: 37°C ; ^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn der Außenlösung und der Innenlösung zugegeben (10 000 Ipm/ml). Tl^+ -Konzentration: $2 \cdot 10^{-6} \text{ M}$. Zu Versuchsbeginn wurde die K^+ -Konzentration entweder auf der Serosaseite oder auf der Mucosaseite erhöht; die Isotonie blieb dabei durch entsprechende Abnahme der Na^+ -Konzentration gewahrt.

Am Versuchsende wurde die ^{204}Tl -Aktivität pro ml Mucosaflüssigkeit und die des Darmgewebes gemessen.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 4 - 20 Einzelversuchen und mittlere Fehler der Mittelwerte.

S $\rightarrow$ M (nicht evertiertes Colon)

Mucosaseite: Na^+ -Konz.: 142 mÄq., K^+ -konz.: 4,5 mÄq.

K^+ -Konz. in d. Serosafli. zu Versuchsbeginn (mÄq.)	Inkubationszeit (min)	Volumen d. Mucosafli. (ml)	Feuchtgew. d. Darmgeweb. (g)	Na^+ -Konz. in d. Mucosafli. (mÄq.)	K^+ -Konz. in d. Mucosafli. (mÄq.)	^{204}Tl -Konz. in d. Mucosafli. (Ipm/ml)	^{204}Tl -Menge in d. Mucosafli. (Ipm)	^{204}Tl -Gehalt d. Darmgeweb. (Ipm/g FG)
4,8 + 0,025	20					8775 + 282		
	40					10702 + 488		
	120	1,00 + 0,04	0,129 + 0,05	125 + 2	17,1 + 0,0	22807 + 1328	24957	503800 + 13080
5,00 + 0,07	20					2390 + 248		
	40					6936 + 1312		
	120	1,22 + 0,07	0,117 + 0,012	118 + 2,2	74,6 + 1,4	21076 + 2263	25712	264730 + 10780
10,5 + 0,11	20					2046 + 177		
	40					5441 + 282		
	120	1,5 + 0,04	0,137 + 0,015	122 + 3,4	28,5 + 0,0	14580 + 957	18966	165220 + 1876
10,6 + 0,7	20					3726 + 489		
	40					4187 + 427		
	120	0,75 + 0,00	0,143 + 0,014	99,8 + 3,5	35,9 + 1,2	8848 + 1150	6636	49000 + 1610
33,5 + 0,55	20					1048 + 93		
	40					2276 + 87		
	120	1,03 + 0,025	0,133 + 0,007	99,5 + 3,2	44,3 + 1,4	6170 + 349	6364	35090 + 1040

→ M (nicht evertiertes Colon)

rosaseite: Na⁺-Konz.: 142 mÄq., K⁺-Konz: 4,5 mÄq.

-konz. in Mucosafl. Versuchs- ginn (mÄq.)	Inkubations- zeit (min)	Volumen d. Mucosafl. (ml)	Feuchtgew. d. Darmgeweb. (g)	Na ⁺ -Konz. in d. Mu- cosafl. (mÄq.)	K ⁺ -Konz. in d. Mu- cosafl. (mÄq.)	204 Tl-Konz. in d. Mu- cosafl. (1µm/ml)	204 Tl-Menge in d. Mu- cosafl. (1µm)	204 Tl-Gehalt d. Darmgeweb. (1µm/g FG)
8,99 0,07	20					1175 ± 80		
	40					4574 ± 600		
	120	1,06 ± 0,06	0,137 ± 0,009	109 ± 7	18,7 ± 1,2	16799 ± 2163	17806	300000 ± 15500
9,5 0,1	20					2167 ± 134		
	40					6418 ± 472		
	120	1,04 ± 0,05	0,114 ± 0,5	102 ± 5	31,7 ± 0,9	25762 ± 3292	26792	321740 ± 18540
39,6 0,2	20					2422 ± 285		
	40					816 ± 780		
	120	0,96 ± 0,14	0,126 ± 0,008	81,2 ± 9	47,2 ± 3,2	27832 ± 5641	26718	250200 ± 20040
73,5 0,55	20					3271 ± 430		
	40					12825 ± 1554		
	120	1,06 ± 0,07	0,122 ± 0,01	57,8 ± 3,4	65,8 ± 1,8	38011 ± 5007	40292	284850 ± 11170

Tab. X

Messung der ^{204}Tl -Flüsse an isolierter Colon-Mucosa bei verschiedenen Spannungen.

Methode: Die Präparation des Colon-Epithels erfolgte nach Parsons and Paterson (30), die Messung der elektrischen Parameter nach Ussing und Zerahn (44). Inkubationsmedium: Tyrode-Lösung; Inkubationsintervalle: 20 min; Temperatur: 37°C ; Tl-Konzentration: 10^{-6} M .

$^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ wurde nach einer Ausgleichszeit entweder auf der mucosalen oder auf der serosalen Seite zugesetzt.

Thalliumflüsse $\text{M} \rightarrow \text{S}$

Spannung	Volumen d. Serosa- flüssigk.	^{204}Tl -Konz. in d. Serosa- flüssigk. Differenz von 2 Messungen	^{204}Tl -Konz. in d. Mucosa- flüssigk. Mittelwert von 2 Messungen	^{204}Tl -Menge in d. Serosa- flüssigk. pro cm^2 und Meß- intervall
(mV)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/ml)	(Ipm)
0	2,12	7120	218240	15094
0	2,02	9320	205800	18826
0	3,82	1420	144260	5419
0	3,72	1390	142100	5158
0	4,06	1410	143370	5725
0	3,96	1380	141370	5465
0	4,62	1040	146700	4805
0	4,52	1250	148990	5650

Tab. X

Thalliumflüsse $M \rightarrow S$

Spannung	Volumen d. Serosa- flüssigk.	^{204}Tl -Konz. in d. Serosa- flüssigk. Differenz von 2 Messungen	^{204}Tl -Konz. in d. Mucosa- flüssigk. Mittelwert von 2 Messungen	^{204}Tl -Menge in der Serosa- flüssigk. pro cm^2 und Meß- intervall
(mV)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/ml)	(Ipm)
o	4,22	1030	182850	4347
o	4,12	1710	183010	7045
o	4,2	2680	153980	11256
o	4,1	3650	152220	14965
o	2,1	9700	217820	20370
o	2,0	12440	203930	24880
o	2,7	3670	277920	9909
o	2,6	3650	267220	9490
- 30	4,47	1390	164630	6213
- 30	4,37	2140	162600	9352
- 30	2,43	1960	278950	4763
- 30	2,33	1950	273980	4543
- 30	2,74	1690	286610	4631
- 30	2,64	1540	290370	4066

Tab. X

Thalliumflüsse $M \rightarrow S$

Spannung	Volumen d. Serosa- flüssigk.	^{204}Tl -Konz. in d. Serosa- flüssigk. Differenz von 2 Messungen	^{204}Tl -Konz. in d. Mucosa- flüssigk. Mittelwert von 2 Messungen	^{204}Tl -Menge in d. Serosa- flüssigk. pro cm^2 und Meß- intervall
(mV)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/ml)	(Ipm)
-50	4,36	660	140790	2878
-50	4,26	940	146720	4004
-50	4,32	1050	140350	4536
-50	4,22	630	135240	2659
-50	4,49	470	159020	2110
-50	4,39	530	153480	2300
-50	2,4	5500	259240	13200
-50	2,3	4920	235460	11316
-50	2,4	2530	266800	6072
-50	2,3 "	1500	249660	3450

Tab. X

Thalliumflüsse S→M

Spannung	Volumen d. Mucosa- flüssigk.	^{204}Tl -Konz. in d. Mucosa- flüssigk. Differenz von 2 Messungen	^{204}Tl -Konz. in d. Serosa- flüssigk. Mittelwert von 2 Messungen	^{204}Tl -Menge in d. Mucosa- flüssigk. pro cm^2 und Meß- intervall
(mV)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/ml)	(Ipm)
+50	1,87	5160	142580	9049
+50	2,27	930	114830	2100
+50	2,27	2300	203490	5221
+50	2,17	6590	201090	14300
+50	2,06	10300	207540	21218
+40	2,41	3480	177210	8387
+40	2,31	2210	172000	5105
+30	2,64	2550	207710	6732
+30	2,54	2810	204550	7137
+30	2,73	3620	190870	9883
+30	2,63	890	185650	2341
+30	2,42	4910	260270	11882
+30	2,32	8050	240640	18676
+30	2,6	2640	227880	6864
+30	2,5	4900	215730	12250
+30	2,37	5260	188310	12466
+30	2,27	4130	183690	9375

Tab. X

Thalliumflüsse S→M

Spannung	Volumen d. Mucosa- flüssigk.	^{204}Tl -Konz. in d. Mucosa- flüssigk. Differenz von 2 Messungen	^{204}Tl -Konz. in d. Serosa- flüssigk. Mittelwert von 2 Messungen	^{204}Tl -Menge in d. Mucosa- flüssigk. pro cm^2 und Meß- intervall
(mV)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/ml)	(Ipm)
o	2,17	471o	17116o	1o221
o	2,07	561o	16584o	11613
o	2,34	42oo	18899o	9828
o	2,24	532o	1867oo	11917
o	2,43	599o	21237o	14556
o	2,33	751o	2oo18o	17498
o	2,67	295o	21471o	7876
o	2,57	324o	2o925o	8327
o	2,57	556o	23626o	14289
o	2,47	834o	226o4o	2o6oo
o	2,36	682o	248o6o	16o95
o	2,26	9o4o	23233o	2o43o
o	2,12	1133o	2136oo	24o2o
o	2,02	779o	2o568o	15736
o	2,08	486o	16937o	1o1o9
o	1,98	657o	16281o	13oo9
o	2,67	39oo	21849o	1o413
o	2,57	457o	2o476o	11745

Tab. X

Thalliumflüsse S→M

Spannung	Volumen d. Mucosa- flüssigk.	²⁰⁴ Tl-Konz. in d. Mucosa- flüssigk. Differenz von 2 Messungen	²⁰⁴ Tl-Konz in d. Serosa- flüssigk. Mittelwert von 2 Messungen	²⁰⁴ Tl-Menge in d. Mucosa- flüssigk. pro cm ² und Meß- intervall
(mV)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/ml)	(Ipm)
-30	2,43	5950	169660	14458
-30	2,33	7550	166580	17591
-30	2,3	8020	198230	18446
-30	2,2	9210	196260	20262
-30	2,67	4730	231350	12629
-30	2,57	6280	217870	16140
-50	2,73	4750	256720	12967
-50	2,63	8030	237530	21119
-50	2,37	6690	200000	15855
-50	2,27	9450	195380	21452
-50	2,71	5130	205240	13902
-50	2,61	4470	191410	11667
-50	2,38	9500	203090	22610
-50	2,28	8250	190960	18810
-50	2,37	11100	184880	26307
-50	2,27	12040	176090	27331

Tab. XI

Jonenflüsse von ^{204}Tl an isolierter Colon-Mucosa in vitro;
Spannungsabhängigkeit.

Methode: Präparation des Colon-Epithels nach Parsons and Paterson (30); die Messung der elektrischen Parameter wurde nach Ussing und Zerahn (44) durchgeführt; Inkubationsmedium: Tyrode-Lösung; Inkubationsintervalle: 20 min; Temperatur: 37°C ; Tl-Konzentration: 10^{-6} M .

^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde nach einer Ausgleichszeit entweder auf der mucosalen oder auf der serosalen Seite zugesetzt.

Die Zahlenangaben bedeuten: $\frac{\text{nMol}}{\text{cm}^2 \cdot \text{min}} \cdot 10^{-2}$.

Jeder Wert ist der Mittelwert von zwei Einzelwerten, die sich aus zwei Meßperioden ergeben.

Thalliumflüsse, $\text{M} \rightarrow \text{S}$

mV	-50	-30	0
$\frac{\text{Exp}}{\text{Exp} - 1}$	0,34	0,54	1
	0,119	0,238	0,402
	0,13	0,084	0,185
$\frac{\text{nMol}}{(\text{cm}^2 \cdot \text{min})} \cdot 10^{-2}$	0,071	0,075	0,197
	0,247		0,161
	0,091		0,156
			0,429
			0,539
			0,178

Tab. XI

Thalliumflüsse, S→M

mV	+50	+40	+30	0	-30	-50
ξ						
Exp $\xi - 1$	0,34	0,43	0,54	1	1,66	2,21
	0,215	0,193	0,169	0,324	0,477	0,349
	0,242		0,161	0,29	0,491	0,472
	0,511		0,308	0,39	0,322	0,322
$\frac{\text{nMol}}{\text{cm}^2 \cdot \text{min}} \cdot 10^{-2}$			0,217	0,191		0,525
			0,293	0,379		0,744
				0,382		
				0,472		
				0,349		
				0,263		

Tab. XII

^{204}Tl -Konzentration im Plasma narkotisierter Ratten bei abgebundenen und nicht abgebundenen Nierenstielen; Zeitabhängigkeit.

^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn i.v. appliziert; Dosis: $1,85 \cdot 10^{-8}$ Mol/kg KG, entsprechend $3,7 \cdot 10^{-6}$ Ipm/100 g KG. Bei einer Gruppe von Tieren waren die Nierenstiele abgebunden. Gemessen wurden die Konzentrationen der ^{204}Tl -Aktivität im Plasma.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 5 - 15 Einzelwerten und mittlere Fehler der Mittelwerte.

Versuchszeit (min)	^{204}Tl -Konzentr. im Plasma; abgebund. Nierenst. (Ipm/ml)	^{204}Tl -Konzentr. im Plasma; nicht abgebund. Nierenst.. (Ipm/ml)
1	42820 + 2140	35240 + 3040
5	17040 + 580	16820 + 1160
10	12380 + 840	10640 + 1120
20	7520 + 500	8140 + 880
40	5100 + 420	5180 + 640
60	3800 + 260	4280 + 480
120	2600 + 100	2940 + 260

Tab. XIII

^{204}Tl -Konzentration im Plasma narkotisierter Ratten mit und ohne Dauerinfusion; Zeitabhängigkeit.

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C . ^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn i.v. appliziert; (Tl^+ -Konzentration: $5 \cdot 10^{-6}\text{ M}$); Dosis: $1,85 \cdot 10^{-8}\text{ Mol/kg KG}$, entsprechend $7,4 \cdot 10^{-6}\text{ Ipm/100 g KG}$. Bei einer Gruppe von Tieren wurde 12 min nach der Anfangsdosis mit einer Dauerinfusion von ^{204}Tl -(Tl_2SO_4) begonnen ($0,05\text{ ml/Std.}$, $5 \cdot 10^{-6}\text{ M}$). Gemessen wurden die Konzentrationen der ^{204}Tl -Aktivität im Plasma.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 5 - 6 Einzelwerten und mittlere Fehler der Mittelwerte.

^{204}Tl -Konzentration

mit Dauerinfusion

Zeit ^{204}Tl -Konz.
im Plasma
(min) (Ipm/ml)

2 52646
+ 6755

15 23691
+ 2447

30 23175
+ 3254

40 30921
+ 7264

60 27037
+ 5990

ohne Dauerinfusion

Zeit ^{204}Tl -Konz.
im Plasma
(min) (Ipm/ml)

2 52646
+ 6755

10 21424
+ 2199

20 14465
+ 1706

40 11838
+ 1551

60 12448
+ 1891

Tab. XIV

Sekretion von ^{204}Tl im Magen, Jejunum und Colon descendens
narkotisierter Ratten mit und ohne Dauerinfusion; Zeitab-
hängigkeit.

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C .

^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn i.v. appliziert;
entsprechend $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG; (Tl^+ -Konzentration:
 $5 \cdot 10^{-6}$ M); Dosis: $1,85 \cdot 10^{-8}$ Mol Tl/kg KG. Bei einer
Gruppe von Tieren wurde 12 min nach der Anfangsdosis mit
einer Dauerinfusion begonnen (0,05 ml/Std., Tl^+ -Konzentra-
tion $5 \cdot 10^{-6}$ M). Die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl -
Aktivität in der Durchströmungsflüssigkeit wurde mit Hilfe
des Flüssigkeitsvolumens auf die insgesamt sezernierte
Menge an ^{204}Tl umgerechnet.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 5 - 8 Einzelversuchen
und mittlere Fehler der Mittelwerte.

^{204}Tl -Sekretion mit Dauerinfusion

Durchström.- Zeit (min)	^{204}Tl -Menge im Magen (Ipm)	^{204}Tl -Menge im Jejunum (Ipm)	^{204}Tl -Menge im Colon (Ipm)
5	438 + 190	9400 + 2310	754 + 199
10	1002 + 295	27100 + 5091	3725 + 822
20	2137 + 515	37040 + 6052	6866 + 1440
40	4087 + 942	46600 + 6299	11100 + 3933
60	6185 + 1244	52070 + 5648	21220 + 5318

Tab. XIV

^{204}Tl -Sekretion ohne Dauerinfusion

Durchström.- zeit	^{204}Tl -Menge im Magen	^{204}Tl -Menge im Jejunum	^{204}Tl -Menge im Colon
(min)	(Ipm)	(Ipm)	(Ipm)
5	136	16329	778
	$\pm$ 36,1	$\pm$ 3431	$\pm$ 178
10	1192	24254	3290
	$\pm$ 237	$\pm$ 4910	$\pm$ 813
20	2365	34463	7000
	$\pm$ 476	$\pm$ 6503	$\pm$ 1256
40	3556	47800	13825
	$\pm$ 893	$\pm$ 7338	$\pm$ 2348
60	7320	51550	18790
	$\pm$ 986	$\pm$ 7486	$\pm$ 2813

Tab. XV

Netto-Bewegung von Flüssigkeit bei der Pendeldurchströmung von Magen, Jejunum und Colon descendens bei narkotisierten Ratten.

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37° C.

Die Abschnitte des Gastrointestinal-Traktes wurden mit isotonischer Kochsalzlösung gefüllt, in der 0,1 % ^{14}C -Polyäthylenglykol-4000 gelöst war. Die Füllmengen betrugen im Magen 3 ml, im Jejunum und Colon 5 ml. Es wurden jeweils 0,15 ml entnommen. Die Flüssigkeitsbewegung wurde aus der Verdünnung der ^{14}C -Aktivität über die Mittelwerte (n=6-7) der Flüssigkeitsvolumina berechnet.

Die Zahlenangaben sind die sezernierten bzw. resorbierten Flüssigkeitsmengen.

Durchström.- Zeit (min)	Ausgangs- volumen im Magen (ml)	Ausgangs- volumen im Jejunum (ml)	Ausgangs- volumen im Colon (ml)
5	3,26	5,08	5,14
	Flüssigkeits- zunahme im Magen (ml)	Flüssigkeits- abnahme im Jejunum (ml)	Flüssigkeits- abnahme im Colon (ml)
10	0,05	0,02	0,01
20	0,12	0,04	0,14
40	0,13	0,14	0,25
60	0,27	0,25	0,31

Tab. XVI

Sekretion von ^{204}Tl im Magen narkotisierter Ratten.Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C . $^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn i.v. appliziert.

Zu den angegebenen Zeiten sind jeweils 0,15 ml entnommen worden. Gemessen wurde die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl - und der ^{14}C - bzw. ^3H -Aktivität in der Durchströmungsflüssigkeit. Die Meßwerte wurden mit Hilfe des Flüssigkeitsvolumens auf die insgesamt sezernierte Menge an ^{204}Tl umgerechnet.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 5 - 9 Einzelwerten und mittlere Fehler der Mittelwerte.

a) Dosis: $1,85 \cdot 10^{-8}$ Mol Tl/kg KG, entsprechend
 $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG.

Durchström.- Zeit	Flüssigk.- volumen	^{204}Tl -Konz.	^{204}Tl -Menge	
(min)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm)	(% d. Dosis)
5	3,26	41,8	136	0,0007
	+ 0,06	+ 11,1	+ 36,1	+ 0,00016
10	3,01	396	1192	0,006
	+ 0,07	+ 78,6	+ 237	+ 0,0012
20	2,93	807	2365	0,0118
	+ 0,07	+ 163	+ 476	+ 0,0024
40	2,79	1275	3556	0,0185
	+ 0,09	+ 320	+ 893	+ 0,0044
60	2,78	2633	7320	0,0367
	+ 0,09	+ 355	+ 986	+ 0,0049

Tab. XVI

b) Dosis: $0,37 \cdot 10^{-7}$ Mol Tl/kg KG, entsprechend
 $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG.

Durchström.- Zeit	Flüssigk.- volumen	^{204}Tl -Konz.	^{204}Tl -Menge	
(min)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm)	(% d. Dosis)
5	3,34	243	815	0,0041
	$\pm 0,067$	± 71	± 238	$\pm 0,0012$
10	3,16	643	2010	0,0101
	$\pm 0,035$	± 231	± 706	$\pm 0,0035$
20	3,01	948	2861	0,0143
	$\pm 0,04$	± 223	± 684	$\pm 0,0034$
40	2,87	1549	4430	0,0222
	$\pm 0,053$	± 321	± 906	$\pm 0,0045$
60	2,75	2426	6603	0,0331
	$\pm 0,056$	± 505	± 1324	$\pm 0,0007$

Tab. XVI

c) Dosis: $0,37 \cdot 10^{-6}$ Mol/Tl kg KG, entsprechend
 $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG.

Durchström.- Zeit	Flüssigk.- volumen	^{204}Tl -Konz.	^{204}Tl -Menge	
(min)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm)	(% d. Dosis)
5	3,35	222	745	0,0037
	$\pm 0,053$	± 49	± 163	$\pm 0,0008$
10	3,29	568	1840 ⁸	0,0092
	$\pm 0,04$	± 86	± 280	$\pm 0,0014$
20	3,08	1134	3493	0,0175
	$\pm 0,04$	± 163	± 504	$\pm 0,0025$
40	2,96	2172	6451	0,0323
	$\pm 0,06$	± 604	± 1129	$\pm 0,0056$
60	2,85	3258	9226	0,0461
	$\pm 0,06$	± 604	± 1617	$\pm 0,0081$

Tab. XVI

d) Dosis: $1,85 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG, entsprechend
 $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG.

Durchström.- Zeit	Flüssigk.- volumen	^{204}Tl -Konz.	^{204}Tl -Menge	
(min)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm)	(% d. Dosis)
5	3,36	231	768	0,0039
	$\pm 0,047$	± 53	± 175	$\pm 0,0009$
10	3,24	583	1857	0,0093
	$\pm 0,06$	± 116	± 175	$\pm 0,0018$
20	3,11	1147	3521	0,0176
	$\pm 0,18$	± 174	± 504	$\pm 0,0025$
40	3,01	2120	6339	0,0317
	$\pm 0,16$	± 290	± 833	$\pm 0,0041$
60	2,86	3088	8774	0,0438
	$\pm 0,18$	± 333	± 902	$\pm 0,0046$

Tab. XVII

Sekretion von ^{204}Tl im Jejunum narkotisierter Ratten.Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C . ^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn i.v. appliziert.Zu den angegebenen Zeiten sind jeweils 0,15 ml entnommen worden. Gemessen wurde die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl - und der ^3H -Aktivität in der Durchströmungsflüssigkeit.Die Meßwerte wurden mit Hilfe des Flüssigkeitsvolumens auf die insgesamt sezernierte Menge an ^{204}Tl umgerechnet.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 7 - 9 Einzelwerten und mittlere Fehler der Mittelwerte.

a) Dosis: $1,85 \cdot 10^{-8}$ Mol Tl/kg KG, entsprechend
 $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG.

Jejunum 5,4 cm $\pm$ 0,2.

Durchström.- Zeit	Flüssig- keits- volumen	^{204}Tl -Konz.		^{204}Tl -Menge	
(min)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/cm)	(Ipm)	(% d. Dosis)
5	4,00 $\pm$ 0,05	4118 $\pm$ 882	3052 $\pm$ 655	16329 $\pm$ 3431	0,0817 $\pm$ 0,017
10	3,94 $\pm$ 0,05	6241 $\pm$ 1308	4536 $\pm$ 988	24254 $\pm$ 4910	0,1213 $\pm$ 0,024
20	3,70 $\pm$ 0,08	9507 $\pm$ 1944	6433 $\pm$ 1233	34463 $\pm$ 6503	0,172 $\pm$ 0,033
40	3,59 $\pm$ 0,055	13374 $\pm$ 2159	8932 $\pm$ 1366	47800 $\pm$ 7338	0,239 $\pm$ 0,037
60	3,4 $\pm$ 0,084	15195 $\pm$ 2186	9609 $\pm$ 1313	51550 $\pm$ 7486	0,258 $\pm$ 0,037

Tab. XVII

b) Dosis: $0,37 \cdot 10^{-7}$ Mol Tl/kg KG, entsprechend
 $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG.

Jejunum $5,6 \text{ cm} \pm 0,39$.

Durchström.- Zeit	Flüssig- keits- volumen	^{204}Tl -Konz.	^{204}Tl -Menge		
(min)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/cm)	(Ipm)	(% d. Dosis)
5	4,1	3409	2671	13768	0,0689
	$\pm 0,053$	± 747	± 653	± 2938	$\pm 0,0147$
10	3,87	5787	4288	22226	0,1112
	$\pm 0,04$	± 1053	± 933	± 3999	$\pm 0,02$
20	3,69	8598	6050	31500	0,1571
	$\pm 0,04$	± 1289	± 1168	± 4606	$\pm 0,023$
40	3,51	11775	7357	41413	0,207
	$\pm 0,11$	± 1159	± 1269	± 4481	$\pm 0,0224$
60	3,19	14784	8964	46925	0,2345
	$\pm 0,053$	± 1219	± 1352	± 3975	$\pm 0,02$

Tab. XVII

c) Dosis: $0,37 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG, entsprechend
 $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG.

Jejunum $5,5 \text{ cm} \pm 0,26$.

Durchström.- Zeit	Flüssig- keits- volumen	^{204}Tl -Konz.		^{204}Tl -Menge	
(min)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/cm)	(Ipm)	(% d. Dosis)
5	4,09	4993	3870	21010	0,1052
	$\pm 0,057$	± 576	± 382	± 1959	$\pm 0,0098$
10	3,95	8636	6276	34114	0,1707
	$\pm 0,042$	± 855	± 633	± 3387	$\pm 0,017$
20	3,79	13337	9253	50357	0,252
	$\pm 0,06$	± 1505	± 1025	± 5415	$\pm 0,027$
40	3,52	18661	12063	65486	0,328
	$\pm 0,034$	± 2257	± 1516	± 7882	$\pm 0,039$
60	3,29	22987	13935	75129	0,375
	$\pm 0,045$	± 3018	± 1985	± 9473	$\pm 0,047$

Tab. XVII

d) Dosis: $1,85 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG, entsprechend
 $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG.

Jejunum 6,5 cm $\pm$ 0,23.

Durchström.- zeit	Flüssig- keits- volumen	^{204}Tl -Konz.		^{204}Tl -Menge	
(min)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/cm)	(Ipm)	(% d. Dosis)
5	4,15	10487	6703	43567	0,218
	$\pm$ 0,022	$\pm$ 527	$\pm$ 318	$\pm$ 2074	$\pm$ 0,01
10	3,99	16767	10246	66600	0,333
	$\pm$ 0,028	$\pm$ 967	$\pm$ 547	$\pm$ 3557	$\pm$ 0,018
20	3,78	24167	14065	91422	0,457
	$\pm$ 0,03	$\pm$ 1229	$\pm$ 722	$\pm$ 4694	$\pm$ 0,024
40	3,51	30667	16562	107052	0,537
	$\pm$ 0,028	$\pm$ 1580	$\pm$ 990	$\pm$ 5505	$\pm$ 0,028
60	3,21	34356	17125	110365	0,552
	$\pm$ 0,033	$\pm$ 1986	$\pm$ 1235	$\pm$ 6584	$\pm$ 0,033

Tab. XVIII

Sekretion von ^{204}Tl im Ileum narkotisierter Ratten.Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C . ^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn i.v. appliziert.Zu den angegebenen Zeiten sind jeweils 0,1 ml entnommen worden. Gemessen wurde die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl - und der ^3H -Aktivität in der Durchströmungsflüssigkeit.Die Meßwerte wurden mit Hilfe des Flüssigkeitsvolumens auf die insgesamt sezernierte Menge an ^{204}Tl umgerechnet.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 9 - 10 Einzelwerten und mittlere Fehler der Mittelwerte.

a) Dosis: $0,37 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG, entsprechend
 $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG.

Ileum 5,5 cm $\pm$ 0,22

Durchström.- Zeit	Flüssig- keits- volumen	^{204}Tl -Konz.		^{204}Tl -Menge	
(min)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/cm)	(Ipm)	(% d. Dosis)
5	4,28 $\pm$ 0,045	2775 $\pm$ 531	2155 $\pm$ 397	12010 $\pm$ 2381	0,06 $\pm$ 0,012
10	4,18 $\pm$ 0,047	4920 $\pm$ 823	3735 $\pm$ 603	20780 $\pm$ 3620	0,104 $\pm$ 0,018
20	4,14 $\pm$ 0,047	8440 $\pm$ 1327	6320 $\pm$ 949	35230 $\pm$ 5704	0,176 $\pm$ 0,029
40	3,99 $\pm$ 0,046	13960 $\pm$ 1987	10050 $\pm$ 1328	56090 $\pm$ 8192	0,28 $\pm$ 0,041
60	3,91 $\pm$ 0,048	17365 $\pm$ 2288	12220 $\pm$ 1446	68250 $\pm$ 9233	0,342 $\pm$ 0,046

b) Dosis: $1,85 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG, entsprechend
 $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG.

Heum 6,2 cm $\pm$ 0,14.

Durchström.- Zeit	Flüssig- keits- volumen	^{204}Tl -Konz.		^{204}Tl -Menge	
(min)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/cm)	(Ipm)	(% d. Dosis)
5	4,22	3591	2469	15190	0,076
	$\pm$ 0,04	$\pm$ 346	$\pm$ 369	$\pm$ 1560	$\pm$ 0,008
10	4,13	5860	3940	24244	0,121
	$\pm$ 0,038	$\pm$ 580	$\pm$ 401	$\pm$ 2513	$\pm$ 0,013
20	3,96	9095	5898	36270	0,181
	$\pm$ 0,038	$\pm$ 926	$\pm$ 640	$\pm$ 4018	$\pm$ 0,02
40	3,89	15027	9522	58700	0,293
	$\pm$ 0,064	$\pm$ 1341	$\pm$ 881	$\pm$ 5682	$\pm$ 0,028
60	3,74	18617	11367	70120	0,351
	$\pm$ 0,06	$\pm$ 1021	$\pm$ 1021	$\pm$ 6768	$\pm$ 0,034

Tab. XIX

Sekretion von ^{204}Tl im Colon ascendens narkotisierter Ratten.

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C .

^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn i.v. appliziert.

Zu den angegebenen Zeiten sind jeweils 0,1 ml entnommen

worden. Gemessen wurde die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl - und der ^3H -Aktivität in der Durchströmungsflüssigkeit.

Die Meßwerte wurden mit Hilfe des Flüssigkeitsvolumens auf die insgesamt sezernierte Menge an ^{204}Tl umgerechnet.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 9 - 10 Einzelwerten und mittlere Fehler der Mittelwerte.

- a) Dosis: $0,37 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG, entsprechend
 $7,4 \cdot 10^6$ lpm/100 g KG.

Colon ascendens 5,1 cm $\pm$ 0,18.

Durchström.- Zeit	Flüssig- keits- volumen	^{204}Tl -Konz.	^{204}Tl -Menge		
(min)	(ml)	(lpm/ml)	(lpm/cm)	(lpm)	(% d. Dosis)
5	4,3	2943	3576	12880	0,064
	$\pm$ 0,046	$\pm$ 657	$\pm$ 968	$\pm$ 2912	$\pm$ 0,0145
10	4,2	5972	5089	25392	0,127
	$\pm$ 0,042	$\pm$ 1263	$\pm$ 1114	$\pm$ 5505	$\pm$ 0,0275
20	4,14	11205	9428	46795	0,234
	$\pm$ 0,037	$\pm$ 2283	$\pm$ 2005	$\pm$ 9797	$\pm$ 0,049
40	3,98	20360	16076	80480	0,403
	$\pm$ 0,03	$\pm$ 4087	$\pm$ 3295	$\pm$ 15987	$\pm$ 0,08
60	3,89	26210	20435	101610	0,508
	$\pm$ 0,03	$\pm$ 4824	$\pm$ 3857	$\pm$ 18760	$\pm$ 0,094

Tab. XIX

b) Dosis: $1,85 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG, entsprechend
 $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG.

Colon ascendens $5,8 \text{ cm} \pm 0,15$.

Durchström.- Zeit	Flüssig- keits- volumen	^{204}Tl -Konz.	^{204}Tl -Menge		
(min)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/cm)	(Ipm)	(% d. Dosis)
5	4,33	2790	2156	11779	0,061
	$\pm 0,037$	± 354	± 315	± 1713	$\pm 0,0077$
10	4,27	5543	4210	23663	0,118
	$\pm 0,038$	± 679	± 591	± 2874	$\pm 0,014$
20	4,15	10492	7734	43633	0,218
	$\pm 0,039$	± 1258	± 1066	± 5269	$\pm 0,026$
40	4,02	18447	13084	74420	0,372
	$\pm 0,036$	± 1965	± 1614	± 8203	$\pm 0,041$
60	3,85	24698	16700	95050	0,475
	$\pm 0,041$	± 2560	± 2005	± 10042	$\pm 0,050$

Tab. XX

Sekretion von ^{204}Tl im Colon descendens narkotisierter Ratten.

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C .

$^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn i.v. appliziert.

Zu den angegebenen Zeiten sind jeweils 0,15 ml entnommen worden. Gemessen wurde die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl - und der ^{14}C - bzw. ^3H -Aktivität in der Durchströmungsflüssigkeit. Die Meßwerte wurden mit Hilfe des Flüssigkeitsvolumens auf die insgesamt sezernierte Menge an ^{204}Tl umgerechnet.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 6 - 9 Einzelwerten und mittlere Fehler der Mittelwerte.

a) Dosis: $1,85 \cdot 10^{-8}$ Mol Tl/kg KG, entsprechend
 $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG.

Colon 6,6 cm $\pm$ 0,34.

Durchström.- Zeit	Flüssig- keits- volumen	^{204}Tl -Konz.	^{204}Tl -Menge		
(min)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/cm)	(Ipm)	(% d. Dosis)
5	5,14	151	121	778	0,0039
	$\pm$ 0,05	$\pm$ 35	$\pm$ 28	$\pm$ 178	$\pm$ 0,0009
10	4,83	681	507	3290	0,0165
	$\pm$ 0,03	$\pm$ 168	$\pm$ 130	$\pm$ 813	$\pm$ 0,004
20	4,55	1339	1065	7000	0,0351
	$\pm$ 0,04	$\pm$ 276	$\pm$ 191	$\pm$ 1256	$\pm$ 0,0063
40	4,29	3222	2105	13825	0,069
	$\pm$ 0,05	$\pm$ 547	$\pm$ 322	$\pm$ 2348	$\pm$ 0,011
60	4,08	4606	2869	18790	0,094
	$\pm$ 0,06	$\pm$ 689	$\pm$ 402	$\pm$ 2813	$\pm$ 0,014

Tab. XX

b) Dosis: $0,37 \cdot 10^{-7}$ Mol Tl/kg KG, entsprechend
 $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG.

Colon $6,2 \text{ cm} \pm 0,32$.

Durchström- Zeit	Flüssig- keits- volumen	^{204}Tl -Konz.		^{204}Tl -Menge	
(min)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/cm)	(Ipm)	(% d. Dosis)
5	4,16	300	214	1281	0,0064
	$\pm 0,06$	± 109	± 78	± 492	$\pm 0,0024$
10	4,06	528	353	2111	0,0106
	$\pm 0,11$	± 174	± 107	± 672	$\pm 0,0034$
20	3,74	1218	703	4158	0,0208
	$\pm 0,04$	± 303	± 189	± 1125	$\pm 0,0056$
40	3,58	2163	1256	7558	0,0378
	$\pm 0,09$	± 512	± 290	± 1753	$\pm 0,0088$
60	3,24	3694	1987	11929	0,0597
	$\pm 0,07$	± 613	± 349	± 2014	$\pm 0,01$

Tab. XX

c) Dosis: $0,37 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG, entsprechend
 $7.4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG.

Colon 5,6 cm $\pm$ 0,316.

Durchström.- Zeit	Flüssig- keits- volumen	^{204}Tl -Konz.	^{204}Tl -Menge		
(min)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/cm)	(Ipm)	(% d. Dosis)
5	4,31	1289	1007	5437	0,0272
	$\pm$ 0,1	$\pm$ 323	$\pm$ 251	$\pm$ 1341	$\pm$ 0,0067
10	3,59	2730	2020	10817	0,0541
	$\pm$ 0,04	$\pm$ 717	$\pm$ 576	$\pm$ 2889	$\pm$ 0,0144
20	3,82	4929	4140	18751	0,0938
	$\pm$ 0,063	$\pm$ 1269	$\pm$ 948	$\pm$ 4776	$\pm$ 0,024
40	3,57	9328	6203	33050	0,1653
	$\pm$ 0,032	$\pm$ 2063	$\pm$ 1512	$\pm$ 7161	$\pm$ 0,036
60	3,57	12250	7779	43732	0,2082
	$\pm$ 0,186	$\pm$ 3047	$\pm$ 1891	$\pm$ 8926	$\pm$ 0,045

Tab. XX

d) Dosis: $1,85 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG, entsprechend
 $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG.

Colon descendens $5,8 \text{ cm} \pm 0,14$.

Durchström.- Zeit	Flüssig- keits- volumen	^{204}Tl -Konz.	^{204}Tl -Menge		
(min)	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/cm)	(Ipm)	(% d. Dosis)
5	4,2	2442	2770	10763	0,0514
	$\pm 0,032$	± 499	± 474	± 2121	$\pm 0,0106$
10	4,03	4469	3122	18073	0,091
	$\pm 0,03$	± 864	± 625	± 3524	$\pm 0,0177$
20	3,84	7896	5263	30427	0,152
	$\pm 0,036$	± 1302	± 922	± 5069	$\pm 0,025$
40	3,67	13562	8617	49956	0,249
	$\pm 0,04$	± 2162	± 1433	± 8082	$\pm 0,04$
60	3,44	17985	10659	50367	0,308
	$\pm 0,044$	± 2788	± 1726	± 8726	$\pm 0,048$

Tab. XXI

Konzentration von ^{204}Tl im Jejunum und im Plasma narkotisierter Ratten; Zeitabhängigkeit; Dosis $0,37 \cdot 10^{-6}$ Mol.

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C .

$^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn mit einer Dosis von $0,37 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG i.v. appliziert, entsprechend $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG. Gemessen wurde die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl -Aktivität in der Durchströmungsflüssigkeit und im Plasma.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 4 - 7 Einzelwerten und mittlere Fehler der Mittelwerte.

Zeit	^{204}Tl -Konz. im Jejunum	^{204}Tl -Konz. im Plasma
(min)	(Ipm/ml)	(Ipm/ml)
5	4993 + 576	32356 + 3684
10	8636 + 855	23157 + 1720
20	13337 + 1505	15766 + 1455
40	18661 + 2257	13385 + 1745
60	22987 *) + 3018	13265 + 1061

*) p 0,05 verglichen mit dem Plasma

Konzentration von ^{204}Tl im Jejunum und Plasma parkotisierten Ratten; Zeitabhängigkeit; Dosis $1,85 \cdot 10^{-6}$ Mol.

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C .
 ^{204}Tl -(Tl_2SO_4) wurde zu Versuchsbeginn mit einer Dosis von $1,85 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG i.v. appliziert; entsprechend $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG. Gemessen wurde die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl -Aktivität in der Durchströmungsflüssigkeit und im Plasma.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 5 - 9 Einzelwerten und mittlere Fehler der Mittelwerte.

Zeit (min)	^{204}Tl -Konz. im Jejunum (Ipm/ml)	^{204}Tl -Konz. im Plasma (Ipm/ml)
5	10487 + 527	31413 + 1404
10	16767 + 967	24273 + 1473
20	24167 *) + 1229	17083 + 1449
40	30667 *) + 1580	14890 + 1981
60	34356 *) + 1986	13380 + 1925

*) p 0,05 verglichen mit dem Plasma

Tab. XXIII

Konzentration von ^{204}Tl im Ileum, Colon ascendens und im Plasma narkotisierter Ratten; Zeitabhängigkeit;

Dosis: $0,37 \cdot 10^{-6}$ Mol.

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C .

$^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn mit einer Dosis von $0,37 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG i.v. appliziert, entsprechend $7,4 \cdot 10^6$ lpm/100 g KG. Gemessen wurde die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl -Aktivität in der Durchströmungsflüssigkeit und im Plasma.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 5 - 10 Einzelwerten und mittlere Fehler der Mittelwerte.

Zeit	^{204}Tl -Konz. im Ileum	^{204}Tl -Konz. im Colon	^{204}Tl -Konz. im Plasma
(min)	(lpm/ml)	(lpm/ml)	(lpm/ml)
5	2775 + 531	2943 + 657	21173 + 1000
10	4920 + 823	5972 + 1263	14704 + 586
20	8441 + 1327	11205 + 2281	10563 + 576
40	13959 + 1987	20359*) + 4087	8420 + 451
60	17367 *) + 2288	26208*) + 4824	7817 + 562

*) p 0,05 verglichen mit dem Plasma

Konzentration von ^{204}Tl im Ileum, Colon ascendens und im Plasma narkotisierter Ratten; Zeitabhängigkeit;

Dosis: $1,85 \cdot 10^{-6}$ Mol.

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C .

$^{204}\text{Tl}-(\text{Tl}_2\text{SO}_4)$ wurde zu Versuchsbeginn mit einer Dosis von $1,85 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/kg KG i.v. appliziert, entsprechend $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG. Gemessen wurde die jeweilige Konzentration der ^{204}Tl -Aktivität in der Durchströmungsflüssigkeit und im Plasma.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 6 - 10 Einzelwerten und mittlere Fehler der Mittelwerte.

Zeit	^{204}Tl -Konz.	^{204}Tl -Konz.	^{204}Tl -Konz.
(min)	im Ileum	im Colon	im Plasma
	(Ipm/ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/ml)
5	3591	2790	23486
	$\pm$ 346	$\pm$ 354	$\pm$ 1903
10	5860	5543	15537
	$\pm$ 580	$\pm$ 697	$\pm$ 897
20	9095	10492	11373
	$\pm$ 926	$\pm$ 1258	$\pm$ 729
40	15027*)	18447*)	8123
	$\pm$ 1341	$\pm$ 1965	$\pm$ 436
60	18617*)	24698*)	7590
	$\pm$ 1626	$\pm$ 2560	$\pm$ 553

*) p 0,05 verglichen mit dem Plasma

Sekretion von ^{204}Tl im Jejunum narkotisierter Ratten in Gegenwart von Berliner Blau.

Methode: Pendeldurchströmung; Temperatur: 37°C ; Versuchsdauer: 1 Std. ^{204}Tl -(Tl_{2}SO_4) wurde zu Versuchsbeginn mit einer Dosis von $0,37 \cdot 10^{-6}$ Mol Tl/KG i.v. appliziert, entsprechend $7,4 \cdot 10^6$ Ipm/100 g KG. In der Durchströmungsflüssigkeit waren 0,1 g Berliner Blau-Granulat enthalten. Gemessen wurde die Konzentration der ^{204}Tl - und der ^3H -Aktivität in der Durchströmungsflüssigkeit und die Konzentration der ^{204}Tl -Aktivität im Berliner Blau. Die insgesamt sezernierte Menge wurde aus der Konzentration und dem Flüssigkeitsvolumen sowie des im Berliner Blau vorhandenen Anteils an ^{204}Tl berechnet.

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 7 Einzelwerten und mittlere Fehler der Mittelwerte.

	Flüssig- keits- volumen	^{204}Tl -Konz. in der Flüssigkeit	^{204}Tl -Konz. d. Flüssig- keit u. des Berliner Blau	^{204}Tl -Konz. .	^{204}Tl -Menge in der Flüssigkeit	^{204}Tl -Menge im Berliner Blau	(Ipm)	(Ipm)	($\% \text{ d. Dosis}$)
	(ml)	(Ipm/ml)	(Ipm/cm)	(Ipm/cm)	(Ipm)	(Ipm)	(Ipm)	(Ipm)	(% d. Dosis)
Jejunum									
5,2 cm	5,81	11230	21595	-	42365	69360	111725	0,558	
$\pm 0,09$	$\pm 0,06$	± 5490	± 628		± 13018	± 9972	± 4078	$\pm 0,02$	
Kontrolle									
5,29	22987	-	-	13935	75129	-	75129	0,575	
$\pm 0,045$	± 3018			± 1985	± 9473		± 9473	$\pm 0,04$	

7. Literaturverzeichnis

- 1.) Barnes, C.D., and L.G. Eltherington
Drug Dosage Laboratory Animals a Handbook,
2nd edition
University of California Press, Berkeley, Los Angeles,
London (1973)
- 2.) Bray, G.A.
A simple efficient liquid scintillator for counting
aqueous solution in a liquid scintillation
Anal. Biochem. 1, 279 - 285 (1960)
- 3.) Gatsch, A.
Dekorporierung radioaktiver und stabiler Metall-Ionen
K. Thiemig Verlag, München (1968)
- 4.) Durbin, R.P.
Electrical potential difference of the gastric mucosa
in: Handbook of Physiol. Sect. 6, Alimentary Canal,
Vol. II Secretion, p 879 - 888 (Ch.F. Code, Ed.)
Amer. Physiol. Soc. Washington D.C. (1967)
- 5.) Dvorak, P.
Kolloidale Hexacyanoferrate(II) als Antidote bei der
Thallium-Intoxikation
Z. Ges. Exp. Med. 151, 89 - 92 (1969)
- 6.) Dvorak, P.
Bindung von Thallium(I) durch Hexacyanoferrate(II)
Z. Naturforsch. 4, 227 - 281 (1971)

- 7.) Dvorak, P., M. Günther, U. Zorn und A. Catsch
Metabolisches Verhalten von kolloidalem Ferrihexacy-
anoferrat(II)
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 269, 48 - 56 (1971)
- 8.) Forth, W.
Untersuchungen über die Resorption von Eisen und
chemisch verwandten Schwermetallen an Därmen normaler
und anämischer Ratten in vivo und in vitro; ein Beitrag
zur Frage der Spezifität des eisenbindenden Systems
in der Mucosa
Habilitationsschrift, Homburg/Saar (1966)
- 9.) Forth, W., W. Rummel und J. Baldauf
Wasser- und Elektrolytbewegung am Dünn- und Dickdarm
unter dem Einfluß von Laxantien; ein Beitrag zur
Klärung ihres Wirkungsmechanismus
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 254, 18 - 32 (1968)
- 10.) Forth, W., W. Rummel und H. Glasner
Zur resorptionshemmenden Wirkung von Gallensäuren
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 254, 364 - 380
(1968)
- 11.) Forth, W.
Bericht über die Untersuchung der K^+ -Resorption aus
verschiedenen Segmenten des Gastrointestinal-Traktes
unveröffentlichte Befunde (1972)
- 12.) Forth, W. und W. Rummel
Gastrointestinal Absorption of Heavy Metals, p. 663,
in: International Encyclopedia of Pharmacology and
Therapeutics.
Pharmacology of Intestinal Absorption: Gastrointestinal
Absorption of Drugs (Forth, W., Rummel, W., Eds.)
Pergamon Press, Oxford, Section 39B, Vol. 2 (1975)

- 13.) Frey, J. und M. Schlechter
Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidungs-
größe des Thalliums in verschiedenen Körperflüssigkeiten
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 193, 530 - 538
(1939)
- 14.) Frizzel, R.A., M.J. Koch and St. G. Schultz
Ion Transport by Rabbit Colon
J. Membr. Biol. 27, 297 - 316 (1976)
- 15.) Gehring, P.J. and P.B. Hammond
The Uptake of Thallium by Rabbit Erythrocytes
J. Pharmacol. Exp. Ther. 145, 215 - 221 (1964)
- 16.) Gehring, P.J. and P.B. Hammond
The Interrelationship between Thallium and Potassium
in Animals
J. Pharmacol. Exp. Ther. 155, 187 - 201 (1966)
- 17.) Giller, J. and S. Phillips
Electrolyte Absorption and Secretion in the Human Colon
Amer. J. Dig. Dis. Vol. 17, 1003 - 1011 (1972)
- 18.) Günther, M.
Einfluß von kolloidalen Ferrihexacyanoferrat(II) auf
Verteilung und Toxizität von Thallium
Arch. Toxik. 28, 39 - 45 (1971)
- 19.) Heydlauf, H.
Ferric-Cyanoferrate(II): an effective Antidote in
Thallium Poisoning
Europ. J. Pharmacol. 6, 340 - 344 (1969)

- 20.) Kamerbeek, H.H., A.G. Rauws, M. ten Ham and
A.N.P. van Heijst
Prussian Blue in Therapy of Thallotoxicosis
Acta Med. Scand. 189, 321 - 324 (1971)
- 21.) Komp, B.
Intestinale Resorption und metabolische Veränderung
während des Resorptionsvorganges von ^{125}J - (Iodat-Na)
im Jejunum der Ratte
Inaugural-Dissertation, Fachbereich Biochemie und
Pharmazie der Johann Wolfgang-Goethe Universität
Frankfurt (1978)
- 22.) Lameijer, W. and P.A. van Zwieten
Kinetic Behavior of Thallium in the Rat
Accelerated Elimination of Thallium Owing to Treatment
with Potent Diuretic Agents
Arch. Toxik. 37, 265 - 273 (1977)
- 23.) Leopold, G., E. Furukawa, W. Forth und W. Rummel
Vergleichende Untersuchungen der Resorption von
Schwermetallen in vivo und in vitro
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 263, 275 (1969)
- 24.) Lie, R., R.G. Thomas and J.K. Scott
The Distribution and Excretion of Thallium-204 in the
Rat with suggested MPC'S and a Bio-Essay Procedure
Health Phys. 2, 334 - 340 (1960)
- 25.) Lund, A.
Distribution of Thallium in the Organism and its
Elimination
Acta Pharmacol. 12, 251 - 259 (1956)

- 26.) Lund, A.
The Effect of Various Substances on the Excretion
and the Toxicity of Thallium in the Rat
Acta Pharmacol. 12, 260 - 268 (1956)
- 27.) Manninen, V., M. Mätkönen and J.A. Skulskii
Elimination of Thallium in Rats as Influenced
by Prussian Blue and Sodium Chloride
Acta Pharmacol. 39, 256 - 261 (1967)
- 28.) Moeschlin, S.
Klinik und Therapie der Vergiftungen, 5. Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1972)
- 29.) Mullins, L.J. and R.D. Moore
The Movement of Thallium-Ions in Muscle
J. Gen. Physiol. 43, 759 - 773 (1960)
- 30.) Parsons, D.S. and C.R. Paterson
Fluid and Solute Transport across Rat Colonic Mucosa
Quart. J. Exp. Physiol. L, 220 - 231 (1965)
- 31.) Permezel, N.C. and D.D.A. Webling
The length and mucosal surface area of the small
and large gut in young rats
J. Anat. 108, 2, 295 - 296 (1971)
- 32.) Phillips, C.S.G. and R.J.P. Williams
Inorganic chemistry, Vol. 1
at the Clarendon Press, Oxford (1965)
- 33.) Rauws, A.G.
Thallium Pharmacokinetics and its Modification by
Prussian Blue
Naumyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 284, 295 - 306
(1974)

- 34.) Rummel, W., G. Nell and R. Wanitschke
Action Mechanism of Antiabsorptive and Hydragogue Drugs
in: Intestinal Absorption and Malabsorption, p. 209 - 228
(T.Z. Csaky, Ed.)
Raven Press, New York (1975)
- 35.) Rusznyak, J., L. György, S. Ormai and T. Millner
On some potassium-like qualities of the thallium ion
Experientia 24, 809 - 810 (1968)
- 36.) Schultz, St.G. and P.F. Curran
Intestinal Absorption of Sodium Chloride and Water
in: Handbook of Physiol., Sect. 6, Alimentary Canal,
Vol. III, Absorption, p. 1245 - 1276 (Ch.F. Code, Ed.)
Amer. Physiol. Soc., Washington D.C. (1968)
- 37.) Skulskii, J.A., V. Manninen and J. Järnefelt
Interaction of thalious ions with the cation transport
mechanism in erythrocytes
Biochim. Biophys. Acta 298, 702 - 709 (1973)
- 38.) Skulskii, J.A., V. Manninen and J. Järnefelt
Thallium inhibition of ouabain-sensitive sodium
transport and of the $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase in human
erythrocytes
Biochim. Biophys. Acta 394, 569 - 576 (1975)
- 39.) Sladen, G. and A. Dawson
Clinical Methods for Measuring Gastrointestinal
Absorption, p. 841 f
in: International Encyclopedia of Pharmacology
and Therapeutics. Pharmacology of Intestinal Absorption:
Gastrointestinal Absorption of Drugs (Forth, W. and
W. Rummel, Eds.)
Pergamon Press, Oxford, Section 39B, Vol. 2 (1975)

- 40.) Spector, W.S.
Handbook of Toxicology, Vol. I, Acute Toxicity
W.B. Saunders Company, Philadelphia, London (1956)
- 41.) Stein, W.D.
The Movement of Molecules across Cell Membranes
Academic Press, New York, London (1967)
- 42.) Stevens, W., C. van Peteghem, A. Heyndrickx and
F. Barbier
Eleven cases of thallium intoxication treated with
prussian blue
Int. J. Clin. Pharmacol. 10, 1 - 22 (1974)
- 43.) Thyresson, N.
Experimental Investigation on Thallium Poisoning
in the Rat
Acta Dermatovener. 31, 3 - 27 (1951)
- 44.) Ussing, H.H. and K. Zerahn
Die Kammer-Methode zur Messung von Kurzschlußstrom
und von Ionenflüssen
Acta Physiol. Scand. 23, 110 - 127 (1951)
- 45.) Ussing, H.H.
The alkali metal ions in isolated systems and tissues
in: The Alkali Metal Ions in Biology, p. 45 - 69
Heffter-Heubners Handbuch d. exp. Pharmakologie
(O. Eichler und A. Farak, Hgb.)
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1960)
- 46.) Weber, E.
Grundriß der biologischen Statistik, 7. Auflage
Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart (1972)

47.) Wilson, T.H. and G. Wiseman

The use of sacs of everted small intestine for the study of transference of substances from the mucosal to the serosal surface

J. Physiol. (London) 123, 116 - 125 (1954)

Lebenslauf

Als Sohn des Chemikers Dr. Friedrich Henning und seiner Ehefrau Margarethe wurde ich am 27. Februar 1942 in Leuna bei Merseburg geboren.

Im Frühjahr 1948 wurde ich in Holzminden an der Weser eingeschult und besuchte ab Ostern 1953 das Kaiser Wilhelm Gymnasium in Hannover. Ein Jahr darauf kam ich auf das Landschulheim am Solling in Holzminden, wo ich im Februar 1964 die Reifeprüfung bestand.

Danach begann ich als Apothekerpraktikant meine pharmazeutische Ausbildung in der Linden-Apotheke in Dortmund-Kirchlinde. Die pharmazeutische Vorprüfung legte ich im September 1966 in Arnsberg ab. Anschließend arbeitete ich als Vor-examinierter in meiner Lehr-Apotheke bis ich zum Sommersemester 1968 das Pharmaziestudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz aufnahm. Im Oktober 1971 bestand ich die pharmazeutische Prüfung und erhielt im November 1971 die Approbation als Apotheker.

Nach dem Studium arbeitete ich zunächst für 1 Jahr in meiner Lehr-Apotheke bis ich im November 1972 für fünfzehn Monate zur Bundeswehr eingezogen wurde. Anschließend kehrte ich an meinen alten Arbeitsplatz zurück. Ab Januar 1976 bis Ende Dezember 1978 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Ruhr-Universität tätig. Während dieser Zeit führte ich unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. W. Forth die Untersuchungen durch, auf die sich die vorliegende Arbeit aufbaut.

